

Einfluss von magensäureresistent-verkapseltem, lyophilisiertem  
Gelée royale auf den Blutglukosespiegel  
und  
Vergleich von Raps- und Akazienhoniglösungen mit äquivalenten  
Glukose- und Fruktoselösungen bezüglich des Effekts auf den  
menschlichen Blutglukose und -Fruktosespiegel

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Eckart, Greta Mareike, geb. Böhme  
aus Donaueschingen

Gießen 2016

Aus dem  
Zentrum für Frauenheilkunde & Geburtshilfe  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg am Standort Gießen  
Geschäftsführender Direktor und Chefarzt:  
Prof. Dr. Dr. h.c. Hans-Rudolf Tinneberg  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. Dr. h.c. Tinneberg

Gutachter: Prof. Dr. Schäffler

Tag der Disputation: 25.04.2017

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Honig und seine medizinische Bedeutung .....	1
1.2 Kohlenhydratstoffwechsel und glykämischer Index.....	3
1.3 Honig und seine Bedeutung für den Kohlenhydratstoffwechsel .....	4
1.4 Fruktose und ihre Bedeutung für den Kohlenhydratstoffwechsel.....	6
1.5 Komplementärmedizin bei Diabetes mellitus - Bedeutung und Forschungsstand .....	8
1.6 Gelée royale - Herkunft, Bedeutung, Forschungsstand.....	11
<b>2 Fragestellung.....</b>	<b>13</b>
<b>3 Material und Methoden .....</b>	<b>14</b>
3.1 Allgemeiner Versuchsaufbau .....	14
3.2 Einfluss von magensäureresistent-verkapseltem, lyophilisiertem Gelée royale auf den Blutglukosespiegel.....	15
3.3 Einfluss von Honig auf den Blutglukose- und Blutfruktosespiegel.....	16
<b>4 Ergebnisse.....</b>	<b>17</b>
4.1 Glukosespiegel unter Placebo und Gelée royale: Vergleich der O.G-T.- Untersuchungen .....	18
4.2 Insulinspiegel unter Placebo und Gelée royale .....	20
4.3 C-Peptidspiegel unter Placebo und Gelée royale.....	22
4.4 Veränderungen der Messparameter bei oralem Fruktosetoleranztest .....	23
4.5 Veränderungen der Messparameter bei dem Vergleich von nativem Honig mit Honig-analoger Zuckerlösung.....	25
4.5.1 Veränderung der Glukosespiegel.....	25
4.5.2 Veränderung der Fruktosespiegel.....	26
4.5.3 Veränderung der Insulinspiegel .....	30
4.5.4 Veränderung der C-Peptidspiegel.....	32
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>38</b>
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse für Gelée royale .....	38
5.2 Diskussion der Ergebnisse zu Gelée royale im Kontext der Literatur .....	39
5.3 Ausblick und Relevanz der Wirkung von Gelée royale.....	41
5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse für Honig und Honig-analoger Zuckerlösung.....	42
5.5 Diskussion der Ergebnisse zu Honig und Honig-analoger Zuckerlösung im Kontext der Literatur .....	44

5.6 Ausblick und Relevanz der Wirkungen von Honig und Honig-analoger Zuckerlösung.....	49
<b>6 Zusammenfassung.....</b>	<b>50</b>
<b>7 Summary.....</b>	<b>52</b>
<b>8 Verzeichnisse .....</b>	<b>54</b>
8.1 Abkürzungsverzeichnis.....	54
8.2 Abbildungsverzeichnis.....	56
8.3 Tabellenverzeichnis.....	57
<b>9 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>58</b>
<b>10 Anhang.....</b>	<b>71</b>
10.1 Anhang 1: Ethikvotum.....	71
10.2 Anhang 2: Prüfbericht für Rapshonig .....	73
10.3 Anhang 3: Prüfbericht für Akazienhonig.....	75
10.4 Anhang 4: Anleitung und Prozess der Verkapselung .....	77
10.5 Anhang 5: Aufklärung und Einverständnis GR-Studie.....	79
10.6 Anhang 6: Aufklärung und Einverständnis Honig-Studie.....	81
10.7 Anhang 7: Probanden-Fragebogen.....	83
10.8 Anhang 8: INKA-h Fragebogen.....	84
<b>11 Publikationsverzeichnis.....</b>	<b>85</b>
<b>12 Ehrenwörtliche Erklärung .....</b>	<b>86</b>
<b>13 Danksagung.....</b>	<b>87</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Honig und seine medizinische Bedeutung

Schon im Alten Testament der Bibel wird viel über das wertvolle Produkt Honig geschrieben [1]. Im ersten Buch Moses 43,11 ist zu lesen: „...nimmt von des Landes besten Früchten in eure Säcke und bringt dem Manne Geschenke hinab, ein wenig Balsam und Honig, Harz und Myrrhe, Nüsse und Mandeln...“ [2]. Schon zu jener Zeit wurden dem Honig wohltuende, stärkende und heilende Eigenschaften nachgesagt. In Die Sprüche Salomos 24,13 steht geschrieben: „Iß Honig, mein Sohn, denn er ist gut, ...“ [2] und auch der Prophet Jesaja berichtet in 7,22: „...denn Butter und Honig wird essen, wer übrig bleiben wird im Lande.“ [2].

Dennoch tauchen auch Zitate auf, welche dem vermehrten Honiggenuss vorsichtig gegenüber stehen. So ist ebenfalls im Alten Testament in Die Sprüche Salomos 25,16 und 25,27 zu lesen: „Findest du Honig, so iß davon nur, soviel du bedarfst, daß du nicht zu satt werdest und speiest ihn aus.“ [2] und „Zuviel Honig essen ist nicht gut; aber wer nach schweren Dingen forscht, dem bringt's Ehre.“ [2].

Welche Stoffe stecken im Honig, welche Effekte werden ihm zugeschrieben und warum ist er so interessant für die aktuelle Forschung? Im Rahmen dieses Kapitels sollen das Produkt Honig und seine häufig diskutierten Effekte auf die menschliche Gesundheit zusammenfassend beschrieben werden.

Honig ist ein Produkt, welches die Honigbienen aus dem Blütennektar und Honigtau gewinnen und welchem sie dann bieneneigene Enzyme zusetzen [1]. Grundbestandteil des Honigs sind verschiedene Kohlenhydrate in einer gesättigten Wasserlösung. Bei den Kohlenhydraten handelt es sich hauptsächlich um die Monosaccharide Fruktose und Glukose [1]. Der Fruktoseanteil beträgt ungefähr 38%, der Glukoseanteil ist meist etwas geringer und beträgt etwa 31% [1, 3].

Des Weiteren enthält Honig das Disaccharid Saccharose und mehr als 20 weitere verschiedene Oligosaccharide, die je nach Honigsorte variieren [1]. Weitere wichtige Inhaltsstoffe sind Eiweiße, Aminosäuren und Flavonoide, ebenso Enzyme, wie beispielsweise Saccharase und Glukoseoxidase sowie verschiedene Aroma- und Pflanzenfarbstoffe [3]. Etwa 0,5% der Inhaltsstoffe im Honig machen organische Säuren aus, darunter etwa 30 verschiedene nicht-aromatische Säuren [4].

Auch in der Medizin werden die Eigenschaften des Honigs und ihre Auswirkungen auf den Stoffwechsel und die Gesundheit des Menschen diskutiert.

Freie Radikale und oxidativer Stress werden in Zusammenhang mit Zelleralterung und Krankheitsentstehung gebracht [5]. Die Fähigkeit des Honigs freie Radikale zu binden und als eine Quelle für Antioxidantien zu dienen wurde mehrfach untersucht [4-12]. Weiterhin wird den im Honig enthaltenen Enzymen eine antientzündliche Wirkung zugesprochen [3, 13]. Ebenso besitzt Honig antiproliferative Eigenschaften auf Melanom-Zelllinien [14]. Auch antimutagene, tumor- und metastasenwachstumshemmende Eigenschaften werden beschrieben [15, 16]. Zudem konnten dem Honig sowohl antivirale als auch antiulzeröse Wirkungen zugeschrieben werden [17-19]. Die auch im Honig enthaltenen Flavonoide besitzen einen hemmenden Effekt auf die Virusreplikation und/oder die Infektiosität verschiedener RNA- und DNA-Viren, zum Beispiel auf das Herpes simplex Virus Typ 1 oder das Poliovirus [20]. Die antibakterielle Wirkung von Honig wird schon seit vielen Jahren diskutiert [1, 21-23]. Studien zeigten einen heilenden Effekt bei Brandwunden oder Schnittverletzungen, sowohl bei oraler wie auch bei dermalen Applikation des Honigs [1, 24, 25]. Mittlerweile gibt es einen speziellen australischen Honig, Medihoney®, der klinisch zur Behandlung von Wundflächen, auch bei Besiedelung mit antibiotikaresistenten Keimen, eingesetzt wird [26-28]. Weitere untersuchte Eigenschaften des Honigs sind eine leichte Senkung des Körpergewichts, des Cholesterin-, des LDL- und des Triglyzeridspiegels, sowie eine leichte Erhöhung des HDL-Spiegels [29-33]. Diese Daten wurden in weiteren Studien reproduziert und lassen die Vermutung zu, dass Honigkonsum das kardiovaskuläre Risiko, vor allem bei Risikopatienten, senken kann [30].

Zusammenfassend verfügt Honig über eine Vielzahl von Eigenschaften, die für die Medizin und die Ernährung des Menschen von Nutzen sein könnten [3, 22].

## 1.2 Kohlenhydratstoffwechsel und glykämischer Index

Die vom Menschen mit der Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate gelangen vom Darm in das Blut. Die chemische Struktur der Kohlenhydrate entscheidet über die Geschwindigkeit dieses Prozesses. Da das Monosaccharid Glukose im Darm nicht mehr gespalten werden muss, führt es zu einem schnellen Anstieg des Blutglukosespiegels. Diesem Blutglukoseanstieg wirkt das in der Bauchspeicheldrüse synthetisierte Hormon Insulin entgegen, indem es die Glukoseaufnahme aus dem Blut in die Zellen fördert. Diese Umverteilung, Verstoffwechselung und Speicherung der Glukose senkt den Blutglukosespiegel [34].

Die Fruktose, ebenfalls ein Monosaccharid, gelangt per Diffusion und hauptsächlich mittels Fruktosetransporter (GLUT5) vom Darm in das Blut [35-38]. Dieser Vorgang ist ein insulinunabhängiger Prozess aufgrund des Konzentrationsgefälles und des insulinunabhängigen Fruktosetransporters [37, 39]. Daraus folgt, dass die weitere Fruktoseaufnahme desto langsamer erfolgt, je mehr Fruktose bereits im Blut aufgenommen wurde. Dadurch steigt der Blutfruktosespiegel langsamer und kontinuierlicher an als nach Glukoseaufnahme [34]. Studien zeigten, dass eine gleichzeitige Aufnahme von Glukose zu einer verstärkten intestinalen Fruktoseaufnahme führt [36, 40-43].

Zur Aufnahme von Glukose in die Leber und deren dortiger Verstoffwechselung wird Insulin benötigt, im Gegensatz zur Aufnahme und Verstoffwechselung von Fruktose, welche insulinunabhängig erfolgt [38, 44, 45].

Der glykämische Index (GI) wurde entwickelt, um verschiedene Nahrungsmittel in Bezug auf ihre Steigerung des postprandialen Blutglukosespiegels zu klassifizieren [46]. Der glykämische Index beschreibt, wie schnell der Blutglukosespiegel durch eine bestimmte Menge verschiedener Nahrungsmittel erhöht wird [47]. Der obere Grenzwert von 100 wird durch 50 Gramm Glukose festgelegt, da diese die höchste blutzuckersteigernde Wirkung besitzt [1, 39]. Der GI von Fruktose beträgt etwa 20 [1, 39, 48]. Da Honig ein Zuckergemisch, hauptsächlich aus Fruktose und Glukose, ist, kann sein GI stark schwanken. Je nach Zusammensetzung und Herstellung des Honigs variiert der GI zwischen 32 bis 87 [42, 48, 49].

### 1.3 Honig und seine Bedeutung für den Kohlenhydratstoffwechsel

Seit langem wird nach einem Süßungsmittel für Diabetiker gesucht, welches sich sowohl günstig auf den Nüchternglukosespiegel als auch auf den postprandialen Blutglukosespiegel auswirkt. Wichtig ist zudem, dass das Risiko einer reaktiven Hypoglykämie bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus vermindert wird [49]. Da der Anstieg des Blutglukosespiegels nach der Nahrungsaufnahme nicht nur von der Zusammensetzung des Nahrungsmittels und Art der Zubereitung, sondern auch von der Art des Kohlenhydrats und seines GI abhängt [49], ist es wichtig, die einzelnen Zucker und deren postprandiale Blutspiegeländerungen zu untersuchen. Das Ersetzen der hochglykämischen Kohlenhydrate durch niedrigglykämische Kohlenhydrate führte in Studien bei Probanden mit beeinträchtigter Glukoseverwertung zu einer niedrigeren postprandialen Glukosekonzentration im Blut [50]. Der Austausch von Glukose gegen Fruktose zeigte einen flacheren Blutzuckeranstieg und eine Reduktion der reaktiven Hypoglykämien [49, 51].

Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit den Auswirkungen von Glukose, Fruktose und Honig auf den postprandialen Blutglukose- und Insulinspiegel und verglichen die verschiedenen Substanzen [9, 29, 39, 52-59]. Im Vergleich mit anderen Zuckerquellen weist Honig entweder einen niedrigeren postprandialen Blutglukosespiegel [29, 39, 52, 54, 56-58] oder eine niedrigere Insulinkonzentration im Blut [52, 55] auf. Die Studien von Abdulrhman et al. zeigten einen signifikant messbaren Anstieg der C-Peptid-Konzentration nach Honiggenuss bei gesunden Probanden [60] und bei Typ-1-Diabetikern [61]. Alle diese Untersuchungen bezogen sowohl gesunde Probanden wie auch Probanden mit gestörter Glukosetoleranz (Typ-1- und -2-Diabetiker, insulinabhängig und -unabhängig) mit ein.

In einer Studie konnten Münstedt et al. 2008 zeigen, dass eine Honiglösung den menschlichen Glukosestoffwechsel positiv beeinflusst im Vergleich zu einer reinen Zuckerlösung [62]. In dieser Untersuchung wurden die Effekte eines standardisierten oralen Glukosetoleranztestes, eines natürlichen Lindenblütenhonigs und einer äquivalenten Glukose-Fruktose-Lösung auf den Blutglukosespiegel verglichen. Die Blutglukose- und die C-Peptidkonzentration waren 60 Minuten nach Einnahme der Honiglösung signifikant geringer im Vergleich mit der Zuckerlösung und dem oralen Glukosetoleranztest. [62].

Dem gegenüber stehen Studien anderer Forschungsgruppen, welche keinen signifikanten blutglukosesenkenden Effekt nach Honigeinnahme im Vergleich zu anderen Kohlenhydraten aufzeigen konnten [31, 63].



Diese sich widersprechenden Ergebnisse könnten auch auf die unterschiedlichen Studienplanungen zurückzuführen sein [64]. Die Studien unterschieden sich im Aufbau wesentlich, so wurden beispielsweise Untersuchungen an gesunden Probanden, Probanden mit Zuckerstoffwechselstörungen oder auch Hasen [65] durchgeführt. In einer Studie wurden die verschiedenen Produkte nach einer Trainingseinheit eingenommen [66], eine weitere Studie verglich die pure Einnahme mit der kombinierten Einnahme mit Kohlenhydraten [55]. In einer Arbeit wurden die verschiedenen Testsubstanzen inhaliert [56]. Des Weiteren unterschieden sich die Studien in den Mengen der verabreichten Testdosen [64]. Die Dosen variierten zwischen 20g [53] und 220g [62]. Zudem variierte der Beobachtungszeitraum [64] mit Zeitspannen von 120 Minuten [62] bis acht Wochen [31].

## 1.4 Fruktose und ihre Bedeutung für den Kohlenhydratstoffwechsel

Auf der Suche nach einem geeigneten Süßungsmittel, welches sowohl für gesunde, als auch für an einer Glukosetoleranzstörung, wie zum Beispiel dem Diabetes mellitus Typ-1 und -2 erkrankten Menschen, zum täglichen Konsum geeignet ist, wurde Ende der 70 Jahre die Fruktose erforscht. Die Fruktose ist das geschmacklich süßeste Kohlenhydrat, die relative Süße im Vergleich zu Saccharose beträgt 117 (im Vergleich: Glukose 67) [39], mit einem niedrigen Glykämischen Index von ca. 20 [1, 39, 48].

Einige Studien zeigten einen niedrigeren postprandialen Blutglukosespiegel nach Einnahme von Fruktose im Vergleich zu Glukose auf. Shambaugh et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Honig und Fruktose einen geringeren postprandialen Blutglukoseanstieg zeigten als Glukose [67]. In Studien von Moore et al. sowohl mit gesunden Probanden als auch mit Typ-2-Diabetikern wurden die Änderungen der Blutglukosekonzentration nach Einnahme eines mit Fruktose versetzten oralen Glukosetoleranztestes (F-oGTT) gemessen. Es zeigten sich niedrigere Blutglukosespiegel nach Einnahme des F-oGTT bei den gesunden Probanden, vor allem bei denen, mit der größten messbaren Blutglukoseabweichung nach Einnahme des normalen oGTTs [68], sowie niedrigere Blutglukose- und Insulinkonzentrationen bei den Typ-2-Diabetikern [69]. Bantle et al. untersuchten 1992 den metabolischen Einfluss einer fruktosehaltigen Diät bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern. Es zeigte sich eine Senkung der Plasma- und Uringlukose im Vergleich zu einer auf Stärke basierenden Diät [70]. Dieser Effekt war bei gesunden Testpersonen nicht reproduzierbar [71]. Allerdings ergab sich in dieser Studie eine Erhöhung des Cholesterinspiegels, vor allem des LDL-Cholesterins [71]. Bei gesunden, männlichen Probanden bestand eine Erhöhung der Triglyzeride und eine kurzfristige Erhöhung des Cholesterinspiegels in der fruktosehaltigen Diät-Gruppe [72]. Diese kurzfristige Erhöhung des Cholesterinspiegels konnte auch in einer Studie von Jameel et al. nachgewiesen werden. Allerdings konnte in dieser Untersuchung kein Unterschied in der Triglyceridkonzentration aufgezeigt werden [73].

Basciano et al. berichteten, dass ein übermäßiger Genuss von Fruktose zu einer gestörten Kohlenhydratverstoffwechselung führt, infolge derer es zu einer erhöhten Synthese von Triglyceriden kommt [74]. Peterson et al. konnten einen stimulierenden Einfluss von Fruktose auf die hepatische Glykogensynthese beim Menschen aufzeigen [75]. Dies könnte von Bedeutung sein, da gerade bei schlecht eingestellten Diabetikern

die Glykogensynthese vermindert ist [75] und Typ-2-Diabetiker über eine gesteigerte Glukoneogenese verfügen [76].

In einer Studie von Raatz et al. wurden die Auswirkungen einer zweiwöchigen Einnahme von 50 Gramm Kohlenhydraten aus unterschiedlichen Nahrungsmitteln auf den Blutglukosespiegel und den Fettstoffwechsel untersucht. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Honig, fruktosehaltigem Maissirup und Rohrzucker [63]. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen der Untersuchungen von Heden et al. überein [77].

Obwohl Fruktose einen geringeren Glykämischen Index besitzt als Glukose, wies eine weitere Studie nach, dass verschiedene Honige, die im Fruktose-Glukose Verhältnis variieren, keinen statistisch signifikanten Unterschied im Glykämischen Index aufweisen [42]. Das könnte daran liegen, dass die Fruktose in Kombination mit anderen Kohlenhydraten schneller aufgenommen wird, als wenn sie alleine konsumiert wird [36, 78]. Während kleine Mengen an Fruktose laut einigen Studien zu einer verbesserten Glukosetoleranz [79], gesteigerten Glykolyse [80], verstärkten Glykogensynthese [38, 75, 81] und Verbesserung des postprandialen Verlaufs des Blutzuckerspiegels führen können [68, 70], erzielen größere Mengen Fruktose in der täglichen Ernährung einen gegenteiligen Effekt und bewirken eine vermehrte Neusynthese von Triglyceriden [74, 82], sowie zumindest eine vorübergehende Erhöhung von Cholesterin [72] und eine verminderte Insulinsensitivität [83].

Genau gegensätzliche Eigenschaften weist die Glukose auf, sie führt nicht zu einer Erhöhung der Lipidkonzentration, dafür zu einer Erhöhung des postprandialen Blutglukosespiegels und der Insulinkonzentration [84].

## 1.5 Komplementärmedizin bei Diabetes mellitus - Bedeutung und Forschungsstand

Das Institut der Vereinigten Staaten von Amerika „The National Center for Complementary Medicine and Integrative Health (NCCIH)“ definiert die Komplementärmedizin als eine Erweiterung der bisherigen konventionellen Therapiemaßnahmen um neue Therapieansätze [85].

Die Komplementärmedizin kann in verschiedene Therapiemaßnahmen wie die Einnahme von Heilkräutern, Vitaminen und Nahrungsergänzungsmitteln, die Anwendung physikalischer Therapie, Akupunktur oder Meditation, sowie die Anwendung von Homöopathie oder Traditioneller Chinesischer Medizin (TCM) gegliedert werden [85].

Mehr als jeder dritte Erwachsene und etwa jedes achte Kind der Vereinigten Staaten von Amerika nutzt eine Art der Komplementärmedizin. Den größten Anteil macht die Gruppe der Pflanzenheilkunde aus [85]. Auch in Europa ist der Gebrauch der Komplementärmedizin weit verbreitet, je nach Studie liegt die Spannbreite bei 0,3-86% [86] bis 5-75% [87]. Jedoch ist es schwierig exakte Zahlen zu nennen, da keine einheitliche Definition existiert und bisher nur wenige und heterogene Untersuchungen vorliegen [86]. Insgesamt zeigt sich ein Anstieg des Gebrauches der Komplementärmedizin von 1990 bis 2006 [87]. Das mit am häufigsten genutzte Therapieverfahren ist die Pflanzenheilkunde [86, 87].

In der Gruppe der Diabetiker ist das Interesse an komplementärmedizinischen Therapieansätzen größer als bei Nicht-Diabetikern [64, 88]. Fast jeder zweite Diabetiker in den Vereinigten Staaten nutzt eine der Therapiemaßnahmen der Komplementärmedizin [89]. In einer Studie aus Österreich nahmen 30% der Diabetiker regelmäßig Heilkräuter, Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel zusätzlich zu ihrer konventionellen Diabetestherapie ein [90]. 83% der Typ-1-Diabetiker und 70% der Typ-2-Diabetiker geben an, von dem postulierten positiven Effekt von Zimt auf den Blutglukosespiegel gehört zu haben und bis zu 85% der interviewten Patienten berichten, der Einnahme von Zimt offen gegenüber zu stehen [90].

Bezüglich des Gewürzes Zimt gibt es konträre Ergebnisse. Khan et al. konnten 2003 in einer klinischen Studie zeigen, dass die tägliche Einnahme von Kapseln, gefüllt mit jeweils ein, drei oder sechs Gramm Zimt, über 40 Tage die Nüchternblutglukose von Typ-2-Diabetikern signifikant senkt [91]. Weitere Studien konnten diese Ergebnisse, sowohl bei Typ-2-Diabetikern [92-94], als auch bei gesunden Probanden bestätigen

[95, 96]. Ebenso bestand ein modulierender Effekt auf den HbA1c-Wert bei schlecht eingestellten Typ-2-Diabetikern [93, 97, 98].

Andere Studien hingegen konnten keinerlei signifikante Senkung des Blutglukose- oder Insulinspiegels, weder bei Typ-1-Diabetikern [99] noch bei Typ-2-Diabetikern [100-102], nachweisen.

In einer Cochrane Studie von Leach et al. wurden 10 klinische Untersuchungen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetikern analysiert. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Zimt (*Cinnamomum cassia*) zu keiner signifikanten Reduktion des Blutglukosespiegels, der HbA1c-Konzentration oder der Insulinkonzentration führt und empfehlen weitere Studien, unter anderem mit verschiedenen Zimtsorten und verschiedener Darreichungsform [103].

Die Einnahme von Bockshornklee führte in Studien zu einer signifikant messbaren Senkung der Nüchternblutglukose, sowohl bei nicht-insulinabhängigen Diabetikern [104-106] als auch bei insulinabhängigen Typ-1-Diabetikern [107]. Zudem bestand eine signifikante Senkung des postprandialen Blutglukosespiegels bei nicht-insulinabhängigen Diabetikern [104, 105, 108]. Auch konnte eine signifikant messbare Senkung des HbA1c und des Insulinspiegels aufgezeigt werden [106].

Allerdings unterscheiden sich die Studiendurchführungen in der Menge der täglich gegebenen Dosis (5g-100g) und Dauer der Gabe (10 Tage-3 Monate), der Darreichungsform (gemahlen, wässrig-alkoholischer Extrakt, Tabletten) als auch der Probanden (insulinabhängig und -unabhängige Typ-1- und Typ-2-Diabetiker) [109].

Eine Metaanalyse von Neelakantan et al. von 2014 bezog zehn klinische Studien ein. Das Ergebnis dieser Analyse zeigte einen signifikant messbaren Effekt von Bockshornklee in Bezug auf die Nüchternblutglukosekonzentration, den postprandialen Blutglukosewert nach zwei Stunden sowie den HbA1c-Wert. Allerdings konnten die signifikanten Senkungen der Nüchternblutglukosekonzentration und des 2-Stunden-Wertes nur in Studien mit höheren Dosen an Bockshornklee gemessen werden [109].

Auch Ingwer modulierte in einigen Studien den Glukosestoffwechsel von Typ-2-Diabetikern. So konnte eine Reduktion des nüchtern gemessenen Blutglukosespiegels, des HbA1c und des Insulinspiegels bei Typ-2-Diabetikern nach 8-12 wöchiger Einnahme von 1,6-3 Gramm Ingwer gezeigt werden [110-112].

In einer klinischen Studie von Mahluji et al. zeigte sich eine signifikante Reduktion des Insulinspiegels nach 8 Wochen, jedoch keine signifikant messbare Veränderung des Nüchternblutglukosespiegels und der HbA1c-Konzentration [113]. Keinen Effekt von Ingwer auf den Blutglukosespiegel konnten Bordia et al. nachweisen [104].

Diese Studien bezüglich Ingwer und dessen Auswirkungen auf den Blutglukosespiegel sind in ihrem Aufbau sehr heterogen. Die Dauer und die Dosis der Substitution variieren [110-113]. Arablou et al. untersuchten getrockneten, gemahlenen Ingwer [110], Mahluji et al. hingegen frischen, gemahlenen Ingwer [113].

Von mehr als 1200 Pflanzenarten wird behauptet, nützlich in der Therapie des Diabetes mellitus zu sein [114]. Etwa 400 davon wurden bereits untersucht [115]. Die Nutzung und Erforschung der Heilpflanze *Galega officinalis* führte zur Entdeckung von Metformin, einem Standardmedikament in der heutigen Diabetestherapie [116-118].

Die weltweite Zunahme der Erkrankungen an Diabetes mellitus [119] und das wachsende Interesse an komplementärmedizinischen Ansätzen [120], sowie die positive Einstellung von Diabetikern gegenüber komplementärmedizinischen Therapien [89, 90, 121-123] rechtfertigen weitere Untersuchungen.

## 1.6 Gelée royale - Herkunft, Bedeutung, Forschungsstand

Gelée royale ist ein in den Medien inzwischen viel beworbenes Produkt. Aber was ist Gelée royale überhaupt, was enthält es und welche Bedeutung hat es in der medizinischen Forschung?

Gelée royale, auch bekannt als Weiselfuttersaft, ist ein Produkt aus den Futtersaft- und Oberkieferdrüsen der Bienenarbeiterinnen. Diese benutzen Gelée royale zur Differenzierung und Aufzucht ihrer Bienenkönigin [124, 125]. Gelée royale besitzt eine gelblich bis weiße Farbe und hat einen süß-säuerlichen Geschmack [125]. Frisches Gelée royale besteht zu 50 bis 70% aus Wasser. Weitere Bestandteile sind Kohlenhydrate (15%) und Proteine (9-18%). Davon sind etwa 10% freie Aminosäuren. Des Weiteren besteht Gelée royale aus Fetten (3-6%), sowie Mineralstoffen (1,5%) und den Vitaminen B1, B2, B3, B6, B7 und Folsäure [3, 124-126]. In Gelée royale sind unter anderem einige für den Menschen essenzielle Aminosäuren enthalten [125, 126]. Ein weiterer Bestandteil ist die 10-Hydroxy-2-Decensäure. Sie wirkt antimikrobiell [1, 127]. Die Kohlenhydrate bestehen überwiegend aus Fruktose, Glukose und Saccharose und machen insgesamt 7-30% der Trockenmasse aus, wobei hier die Fruktose überwiegt [1, 125, 127].

Gelée royale ist verfügbar als frisches oder gefriergetrocknetes Produkt, in reiner Form oder in Mischungen mit Honig oder Met. Durch die Gefriertrocknung sinkt der Wassergehalt von 50-70% auf weniger als 5%, der Fettgehalt steigt auf 8-19%, der Proteingehalt auf 27-41% und der 10-Hydroxy-2-Decensäuregehalt auf über 3,5% [125, 127].

Zahlreiche gesundheitsfördernde bzw. -regulierende Wirkungen durch Gelée royale werden diskutiert. So konnten insulinartige [3, 128] und cholesterinsenkende [129] Eigenschaften gezeigt werden. Zudem wurde eine Verstärkung der intestinalen Kalziumresorption [130], eine Osteoblastenstimulation [131], sowie die Zunahme der Erythrozyten und Hämatokritsteigerung durch die orale Einnahme von Gelée royale nachgewiesen [132]. Des Weiteren wurde in einzelnen Studien eine antiinflammatorische Wirkung und eine beschleunigte Wundheilung beobachtet [124, 133, 134].

Die Auswirkungen auf den Zuckerhaushalt sind Gegenstand einiger weiterer Studien. Kramer et al. lösten 1976 bei Schmetterlingslarven eine insulinartige Hypoglykämie nach einer Gelée royale-Injektion aus [128]. Eine Arbeitsgruppe um Zamami et al. konnte mit Gelée royale die Insulinresistenz bei Ratten verbessern. Es wurde nach

einer 8-wöchigen Behandlung eine signifikante Reduktion der Insulinkonzentration im Plasma gemessen. Der Blutglukosespiegel blieb unbeeinflusst [135]. In der Studie von Münstedt et al. im Jahr 2009 führte die Einnahme von 20 Gramm frischen Gelée royales vor Einnahme des oGTTs im Vergleich zur Einnahme des oGTTs ohne vorherige Gelée royale-Gabe zu signifikant niedrigeren Blutglukosespiegeln [136]. Zusätzlich wurde vermutet, dass aufgrund der Magensäure einige Enzyme des frischen Gelée royales zerstört wurden und somit eine weitere Wirksamkeit des Gelée royales verhindert worden sein könnte [136]. In einer Studie von Morita et al. wurden die Auswirkungen einer Langzeitanwendung von drei Gramm Gelée royale pro Tag für sechs Monate untersucht. Die Konzentration der Nüchternblutglukose war im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert [132]. Eine Untersuchung von Pourmoradian et al. konnte mit einem Gramm Gelée royale über einen Zeitraum von acht Wochen eine Senkung der nüchtern gemessenen Glukosekonzentration sowie eine signifikante Reduktion des HbA1c-Spiegels und einen signifikanten Anstieg der Insulinkonzentration bei Typ-2-Diabetikerinnen aufzeigen [137].



## 2 Fragestellung

In der Literatur ist beschrieben, dass Gelée royale den Blutglukosespiegel senkt [132, 136, 137]. Möglicherweise wird die Wirkung von Gelée royale durch Magensäure vermindert. Daraus entsteht die Frage, ob eine magensäureresistente Verkapselung von Gelée royale eine stärkere Reduktion des Blutglukosespiegels zur Folge haben könnte.

Des Weiteren ist aus früheren Versuchsergebnissen von Münstedt et al. [62] bekannt, dass Lindenblütenhonig zu einem geringeren Anstieg der Blutglukose-, Insulin- und C-Peptidkonzentrationen, im Vergleich zu einer Honig-analogen Glukose-Fruktose-Lösung, führt. Raps- und Akazienhonig variieren in ihrem Glukose-Fruktose-Verhältnis. Hieraus resultiert die Frage, ob Raps- und Akazienhonig die Blutglukose-, Insulin- und C-Peptidkonzentrationen unterschiedlich beeinflussen. Zudem wird untersucht, inwiefern die dem Raps- und Akazienhonig analogen Glukose-Fruktose-Lösungen, die Blutglukose-, Insulin- und C-Peptidkonzentrationen unterschiedlich beeinflussen.

Bisher wurden überwiegend Veränderungen auf die Blutglukosekonzentration untersucht. Eine Mitwirkung von Fruktose bei der Entstehung von Adipositas und Insulinresistenz wird diskutiert [74, 83]. Andererseits ist bekannt, dass geringe Mengen Fruktose den Glukosemetabolismus des Menschen positiv beeinflussen könnten [38, 75, 79-81]. Vor diesem Hintergrund untersucht die vorliegende Arbeit, ob die unterschiedlichen Fruktose-Glukose-Konzentrationen von Raps- und Akazienhonig und deren Honig-analoge Glukose-Fruktose-Lösungen den Blutfruktosespiegel beeinflussen.

Durch diese Versuche sollen die Wirkungen von Gelée royale, Akazien- und Raps- und Rapshonig sowie deren Honig-analoge Fruktose-Glukose-Lösungen auf den Glukose- und Fruktosestoffwechsel des Menschen weitergehend betrachtet werden, um die Therapie des Diabetes mellitus zu verbessern.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Allgemeiner Versuchsaufbau

Für die beiden Studien wurden 15 männliche Probanden ausgewählt, die im Mittel 25,1 Jahre alt waren und eine mittlere Größe von 181,4 cm, sowie ein mittleres Gewicht von 74,9 kg hatten. Der Mittelwert des Body Mass Indexes betrug 22,7 kg/m<sup>2</sup>. Bei allen 15 Probanden lagen keine bekannten Stoffwechselerkrankungen und keine Allergien gegen Gelée royale vor. Im Mittel trieben die Probanden 4,9 Stunden Sport pro Woche.

Diese 15 Probanden wurden zufällig in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe mit acht Probanden wurde immer montags um 7:00 Uhr getestet, die zweite Gruppe mit sieben Probanden hingegen immer mittwochs um 9:00 Uhr. Die Studien wurden monozentrisch, einfachblind und randomisiert durchgeführt. Die Probanden wurden bezüglich der Versuchsdurchführung, den Einschlusskriterien, den eventuell auftretenden Komplikationen und der Möglichkeit, jederzeit aus der Studie aussteigen zu können, aufgeklärt. Anschließend unterschrieben alle Probanden der Studie die Einwilligungserklärung (siehe Kapitel 10.5 und 10.6: Anhang 5 und 6). Die Probanden waren am Versuchstag jeweils seit 10 Stunden nüchtern. Die Probanden füllten während der ersten Testung einen Fragebogen aus, mit dem unter anderem die Parameter Alter, Gewicht, Größe, BMI, Nikotin- und Alkoholkonsum und sportliche Aktivitäten erhoben wurden. Ein zweiter Bogen, der INKA-h Fragebogen (Inventar zur Messung der negativen körperlichen Affektivität (habituell)), wurde einmalig ausgefüllt (siehe Kapitel 10.7 und 10.8: Anhang 7 und 8). In diesem Fragebogen wurden alltägliche Beschwerden mit einer Bewertung von „gar nicht“ bis „stark“ abgefragt.

Das Projekt wurde von der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen bewilligt (Aktenzeichen 04/09). (Siehe Kapitel 10.1: Anhang 1).

Die Datenauswertung und statistische Analyse erfolgte mit SPSS 14, LibreOffice 5.0.5.2 und Excel 2007.

Die Ergebnisse im Text, als auch in den Grafiken und Tabellen werden mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Die Signifikanz der Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  wird folgendermaßen dargestellt: \*:  $p \leq 0,05$ , \*\*:  $p \leq 0,01$ , \*\*\*:  $p \leq 0,001$ .

### **3.2 Einfluss von magensäureresistent-verkapseltem, lyophilisiertem Gelée royale auf den Blutglukosespiegel**

In der ersten Versuchswoche erhielten die Probanden zum Zeitpunkt  $t_0$  eine Venenverweilkanüle und es wurde Blut mittels einer S-Monovette® 4.9ml Z-Gel entnommen. Jeder Proband nahm sechs Kapseln Placebo ein. Die Kapseln der Kapselgröße „00“ mit einer Länge von 23,3 mm, einem Durchmesser von 8,2 mm und dem Inhalt 0,9 ml enthielten 0,55 g Milchpulver. Dann unterzogen sich die Probanden einem standardisierten oralen Glukosetoleranztest (oGTT). Der oGTT erfolgte mit 300 ml ACCU-CHEK® Dextro® O.G-T. Saft N1 (Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland), was einer Menge von 75 g wasserfreier Glukose nach enzymatischer Spaltung entsprach. Die Flüssigkeitsmenge musste innerhalb eines Zeitintervalls von 5 Minuten vollständig getrunken werden.

Zum Zeitpunkt  $t_1$  nach 60 Minuten erfolgte die zweite Blutentnahme und nach 120 Minuten zum Zeitpunkt  $t_2$  die dritte Blutentnahme. Während der Testung wurde körperliche Bewegung weitgehend vermieden. Zu jedem Zeitpunkt wurden jeweils die Parameter Glukose, Insulin und C-Peptid gemessen.

In der zweiten Versuchswoche erfolgte erneut die Gabe eines oGTTs. Jeder der 15 Probanden erhielt sechs Kapseln mit Gelée royale. Jede Kapsel enthielt 0,55 g lyophilisiertes Gelée royale, was einer Menge von 1,65 g frischem Gelée royale pro Kapsel entsprach. Die übrigen Testbedingungen unterschieden sich nicht von der ersten Versuchswoche. Wieder wurde Blut zu den Zeitpunkten  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$  abgenommen und die Parameter Glukose, Insulin und C-Peptid im Institut für Klinische Chemie, Universität Gießen, Deutschland, bestimmt.

Die Kapseln mit Placebo und Gelée royale wurden von der Gesellschaft für ganzheitliche Tiergesundheit, Lahntal-Caldern in Deutschland produziert. Zur Kapselherstellung wurde das „Kit for the preparation of Delayed Release capsules“ von LGA SAS, La Seyne sur Mer, Frankreich benutzt.

### 3.3 Einfluss von Honig auf den Blutglukose- und Blutfruktosespiegel

In der Studie „Einfluss von Honig auf den Blutglukose- und Blutfruktosespiegel“ wurden die zwei verschiedenen Honigsorten, Rapshonig und Akazienhonig, sowie deren Wirkung auf den Glukose-, Fruktose-, Insulin- und C-Peptidspiegel miteinander verglichen. Im Anschluss daran wurden die Auswirkungen von zwei, den Honigsorten analogen Zuckerlösungen, untersucht.

Der oGTT der ersten Versuchswoche diente zum Ausschluss eines latenten Diabetes mellitus der Probanden.

In der dritten Versuchswoche unterzogen sich die Probanden analog zum oGTT einem Fruktosetoleranztest mit 75 g Fruktose und 250 ml Wasser. Die Blutentnahmen erfolgten zu den Zeitpunkten  $t_0$ = nüchtern,  $t_1$ = 60 min und  $t_2$ = 120 min. Die Bestimmung der Parameter Glukose, Insulin und C-Peptid erfolgte im Institut für Klinische Chemie, Universität Gießen, Deutschland. Die Fruktosebestimmung erfolgte im Labor Limbach, Heidelberg, Deutschland.

Im Abstand von genau einer Woche wurde der oben beschriebene Versuch wiederholt, wobei die Fruktoselösung in der vierten Versuchswoche durch eine Rapshoniglösung und in der fünften Woche durch eine Akazienhoniglösung ersetzt wurde. In der sechsten Versuchswoche erhielten die 15 Probanden eine Zuckerlösung analog zu Rapshonig und in der siebten Versuchswoche eine Zuckerlösung analog zu Akazienhonig.

Der Prüfbericht für den Rapshonig ergab folgende Saccharidanalyse:

Der in der Studie verwendete Rapshonig enthielt pro 100 g Honig: 36,9 g Fruktose, 36,4 g Glukose, 0 g Saccharose, 1,0 g Turanose, 0,8 g Maltose, 0,7 g Trehalose und 0,4 g Isomaltose. Daraus erfolgte ein Fruktose-Glukose Verhältnis von 1,01:1.

Der Prüfbericht des Akazienhonigs ergab folgende Saccharidanalyse:

Der in der Studie verwendete Akazienhonig enthielt pro 100 g Honig: 43,3 g Fruktose, 27,6 g Glukose, 3,8 g Saccharose, 2,5 g Turanose, 3,7 g Maltose, 1,2 g Trehalose und 0,6 g Isomaltose und 2,0 g Erlöse. Das Fruktose-Glukose Verhältnis betrug hier 1,57:1. (Siehe Kapitel 10.2 und 10.3: Anhang 2 und 3).

## 4 Ergebnisse

Die Daten aller 15 Probanden konnten für die Auswertung genutzt werden, da kein Proband aufgrund eines pathologischen Glukose-Toleranzwertes aus der Studie ausgeschlossen werden musste.

Sowohl die Kapseln mit Gelée royale (GR), das Placebo (P) (mit Milchpulver gefüllte Kapseln), als auch der oGTT wurden gut vertragen. Es traten keine Nebenwirkungen auf. Die Honigsorten Rapshonig (RH) und Akazienhonig (AH), sowie die Rapshonig-analoge Zuckerlösung (RHAZL) und die Akazienhonig-analoge Zuckerlösung (AHAZL) wurden von allen Probanden gut vertragen.

Der Fruktosetoleranztest führte bei 11 der 15 Probanden zu Diarrhoe und leichten Bauchschmerzen.

#### 4.1 Glukosespiegel unter Placebo und Gelée royale: Vergleich der O.G-T.-Untersuchungen

In beiden Versuchswochen erfolgte die erste Blutentnahme zur Bestimmung des Glukosespiegels (Glu) zum Zeitpunkt  $t=0$  Minuten, vor dem Verzehr der Dextro® O.G-T.-Lösung. Weitere Blutentnahmen erfolgten zum Zeitpunkt  $t=60$  Minuten und  $t=120$  Minuten. In der ersten Versuchswoche erhielten die Probanden jeweils sechs Kapseln mit Placebo. In der zweiten Woche wurden jeweils sechs Kapseln mit lyophilisiertem Gelée royale eingenommen.

In Abbildung 4.1 ist der Vergleich der Glukosewerte über eine Messzeit von 120 Minuten dargestellt.

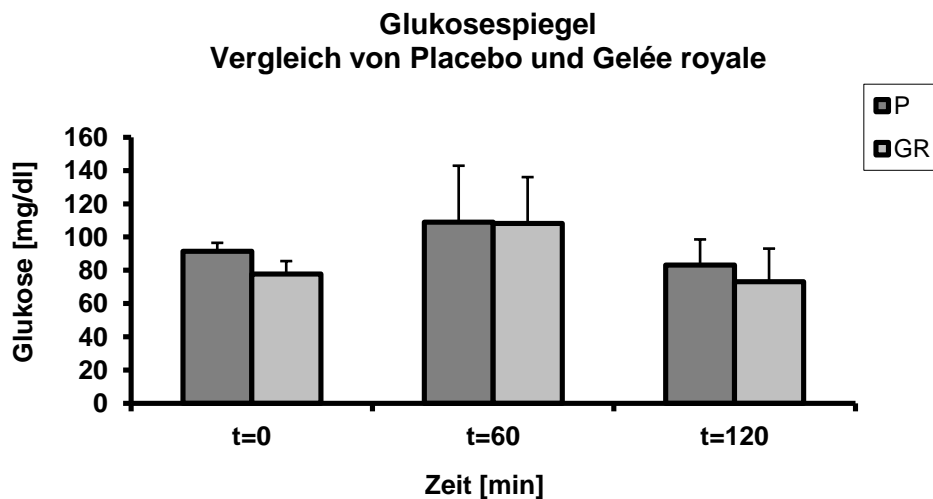


Abb. 4.1: Vergleich der Glukosespiegel nach der Einnahme von Dextro O.G-T. und Placebo (P) mit Dextro O.G-T. und Gelée royale (GR) bei einer Untersuchungszeit von 120 Minuten. Tendenziell niedrigere Blutglukosekonzentration 120 Minuten nach der Einnahme von Gelée royale. Die Mittelwerte und die Standardabweichungen resultieren aus den Messwerten von  $n=15$  Probanden. Irrtumswahrscheinlichkeit: \*:  $p \leq 0,05$ , \*\*:  $p \leq 0,01$ , \*\*\*:  $p \leq 0,001$ .

Bei dem Vergleich der beiden Untersuchungen zeigt sich, dass die mittleren Nüchtern-Glukosespiegel der Probanden zu Beginn des Testlaufs variieren (91,4±5,1 mg/dl bei Placebo zu 77,7±7,8 mg/dl bei Gelée royale). Im Verlauf steigen die Glukosespiegel bei beiden Untersuchungen an. Unter Placebo auf 109,0±33,8 mg/dl und unter Gelée royale auf 108,2±27,8 mg/dl. Das Ergebnis des zweiseitigen t-Tests bei gepaarten Stichproben von Gelée royale und Placebo nach 60 Minuten ergibt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p_{GR60-P60}=0,901$ . Nach 120 Minuten sinken die Werte auf 83,1±15,4 mg/dl unter Placebo und auf 73,2±19,8 mg/dl unter Gelée royale. Bei

stark differierenden Nüchternblutglukosespiegeln und nahezu identischen 60 Minuten-Werten zeigen die Ergebnisse dieses Versuches, dass es 120 Minuten nach der Einnahme von sechs Kapseln mit Gelée royale zu einer niedrigeren Blutglukosekonzentration kommt als 120 Minuten nach der Einnahme von Placebo. Dieses Ergebnis ist als Tendenz zu bewerten, da die Irrtumswahrscheinlichkeit im t-Test  $p_{GR120-P120}=0,072$  beträgt.

## 4.2 Insulinspiegel unter Placebo und Gelée royale

Der Insulinspiegel (In) wurde ebenfalls vor der Einnahme und jeweils 60 Minuten und 120 Minuten nach der Einnahme der Dextro® O.G-T.-Lösung und den Placebo beziehungsweise Gelée royale gefüllten Kapseln gemessen.

Abbildung 4.2 zeigt den Verlauf der Insulinspiegel über eine Messzeit von 120 Minuten.

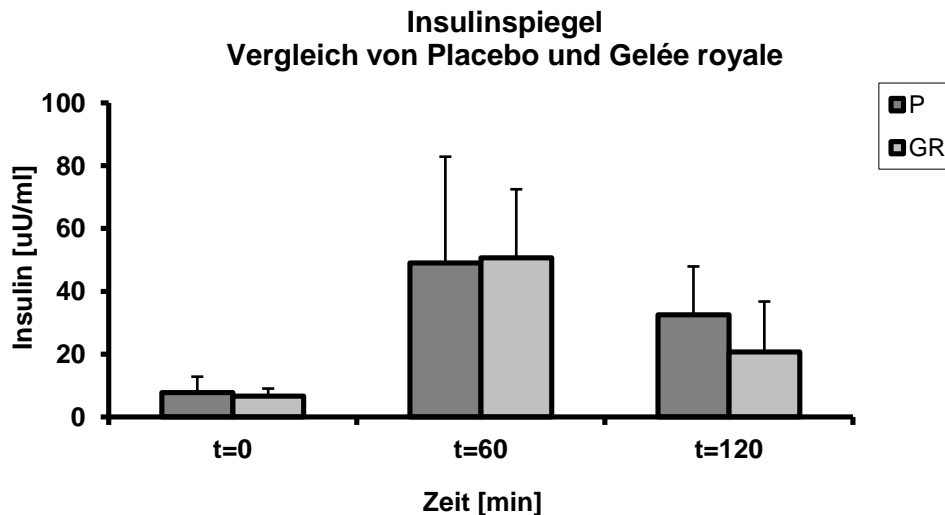


Abb. 4.2: Vergleich der Insulinspiegel nach der Einnahme von Dextro O.G-T. und Placebo (P) mit Dextro O.G-T. und Gelée royale (GR) bei einer Untersuchungszeit von 120 Minuten. Tendenziell niedrigere Konzentration des Insulinspiegels 120 Minuten nach der Einnahme von Gelée royale,  $p_{GR120-P120}=0,054$ . Die Mittelwerte und die Standardabweichungen resultieren aus den Messwerten von  $n=15$  Probanden. Irrtumswahrscheinlichkeit: \*:  $p \leq 0,05$ , \*\*:  $p \leq 0,01$ , \*\*\*:  $p \leq 0,001$ .

Bei dem Vergleich der beiden Nüchtern-Insulinkonzentrationen zeigt sich hierbei, dass die Spiegel zu Beginn der Messung leicht variieren ( $7,7 \pm 4,6$  µU/ml bei Placebo zu  $6,7 \pm 2,4$  µU/ml bei Gelée royale). Nach 60 Minuten ist ein Anstieg der Insulinspiegel unter Placebo auf  $49,0 \pm 40,0$  µU/ml und unter Gelée royale auf  $50,7 \pm 21,8$  µU/ml messbar. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt  $p_{GR60-P60}=0,865$ . Nach 120 Minuten sinken die Spiegel auf  $32,5 \pm 26,7$  µU/ml unter Placebo und auf  $20,7 \pm 16,1$  µU/ml unter Gelée royale. Diese Differenz der Insulinspiegel nach 120 Minuten weist eine Tendenz hinsichtlich eines verminderten Insulinspiegels nach der Einnahme von Gelée royale auf. Im t-Test ergibt sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p_{GR120-P120}=0,054$ .



Tabelle 4.2 stellt die Ergebnisse des zweiseitig gepaarten t-Tests nach 120 Minuten dar.

**Vergleich der Insulinspiegel nach der Einnahme von Dextro O.G-T. und Placebo mit Dextro O.G-T. und Gelée royale nach 120 Minuten**

Probe	Dextro O.G-T. Lösung plus Placebo Insulinspiegel [ $\mu$ U/ml]	Dextro O.G-T.Lösung plus Gelée royale Insulinspiegel [ $\mu$ U/ml]	Differenz (Placebo - Gelee royale) Insulinspiegel [ $\mu$ U/ml]
1	5,4	6,9	-1,5
2	21,1	15,8	5,3
3	4,7	3,3	1,4
4	19,9	8,6	11,3
5	14,2	24,1	-9,9
6	28,0	5,1	22,9
7	102,7	44,2	58,5
8	66,6	18,7	47,9
9	36,0	9,5	26,5
10	4,2	32,8	-28,6
11	18,5	11,3	7,2
12	41,5	38,0	3,5
13	38,5	31,9	6,6
14	56,6	54,3	2,3
15	29,8	5,8	24,0
Anzahl n			15
Mittelwert der Differenz			11,8
Standardabweichung der Differenz			21,7
S.E.M der Differenz			5,6
<b>p-Wert Gelée royale versus Placebo</b>			<b>0,054</b>

Tab. 4.2: Vergleich der Insulinspiegel nach der Einnahme von Dextro O.G-T. und Placebo mit Dextro O.G-T. und Gelée royale bei einer Untersuchungszeit von 120 Minuten. Niedrigere Konzentration des Insulinspiegels 120 Minuten nach der Einnahme von Gelée royale. Der  $p$ -Wert ist das Ergebnis des zweiseitigen t-Tests bei gepaarten Stichproben von Placebo und Gelée royale.

### 4.3 C-Peptidspiegel unter Placebo und Gelée royale

Der nächste Versuch vergleicht die C-Peptidspiegel (CP) nach der Einnahme von Dextro O.G-T. plus Placebo mit denen nach der Einnahme von Dextro O.G-T. plus Gelée royale über einen Untersuchungszeitraum von 120 Minuten (Abbildung 4.3).

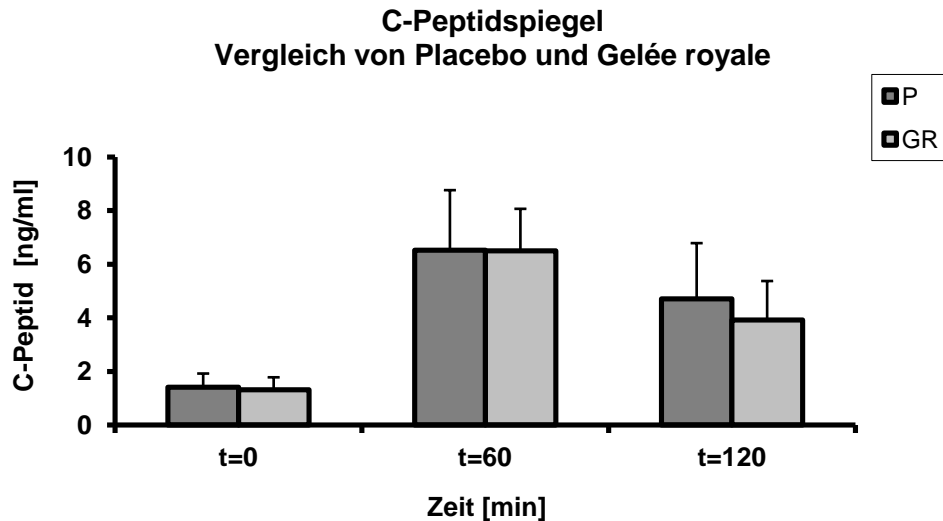


Abb. 4.3: Vergleich der C-Peptidspiegel nach der Einnahme von Dextro O.G-T. und Placebo (P) mit Dextro O.G-T. und Gelée royale (GR) über eine Untersuchungszeit von 120 Minuten. Vergleichbarer Abfall der C-Peptidspiegel nach der Einnahme von Gelée royale und Placebo nach 120 Minuten. Die Mittelwerte und die Standardabweichungen resultieren aus den Messwerten von n=15 Probanden. Irrtumswahrscheinlichkeit: \*:  $p \leq 0,05$ , \*\*:  $p \leq 0,01$ , \*\*\*:  $p \leq 0,001$ .

Hierbei wird ersichtlich, dass die Nüchtern-Konzentrationen der C-Peptidspiegel der Probanden annähernd gleich sind ( $1,4 \pm 0,5$  ng/ml unter Placebo zu  $1,3 \pm 0,5$  ng/ml unter Gelée royale). Im Verlauf steigen die C-Peptidkonzentrationen nahezu identisch an. Unter Placebo auf einen Wert von  $6,5 \pm 2,2$  ng/ml und unter Gelée royale auf  $6,5 \pm 1,6$  ng/ml ( $p_{GR60-P60}=0,962$ ). Nach 120 Minuten sinken die Spiegel auf  $4,7 \pm 2,1$  ng/ml unter Placebo und auf  $3,9 \pm 1,5$  ng/ml unter Gelée royale ab. Das Ergebnis des zweiseitigen t-Tests bei gepaarten Stichproben von Gelée royale und Placebo nach 120 Minuten ergibt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p_{GR120-P120}=0,108$ .

#### 4.4 Veränderungen der Messparameter bei oralem Fruktosetoleranztest

Bei diesem Versuch wurde eine dem oralen Glukosetoleranztest analoge Fruktoselösung mit 75 g Fruktose bei gleichem Gesamtvolumen von 300 ml getestet. Zu den drei Zeitpunkten nüchtern, nach 60 und nach 120 Minuten wurden die Blutkonzentrationen von Fruktose (Fru), Glukose, Insulin und C-Peptid gemessen.

Abbildung 4.4 zeigt den Verlauf der Blutfruktose- und Blutglukosespiegel nach Einnahme des oralen Fruktosetoleranztests über einen Untersuchungszeitraum von 120 Minuten.

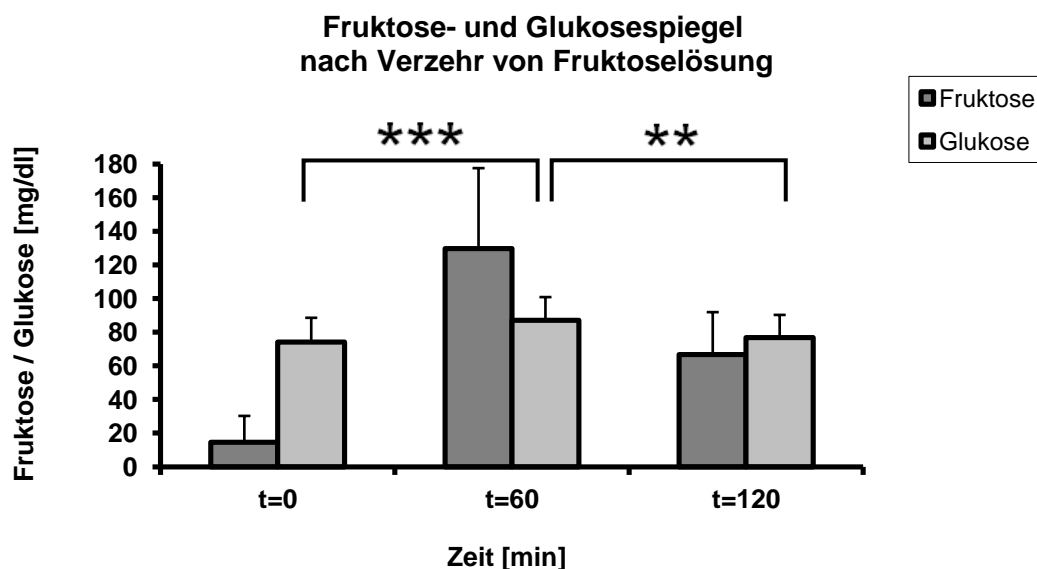


Abb. 4.4: Vergleich der Fruktose- und Glukosespiegel nach der Einnahme einer Fruktoselösung bei einer Untersuchungszeit von 120 Minuten. Der Blutglukosespiegel zeigt einen fruktoseabhängigen Anstieg nach 60 Minuten und einen Abfall nach 120 Minuten nach der Einnahme von Fruktose, \*\*\*  $p_{\text{Glu0-Glu60}}=0,001$ , \*\*  $p_{\text{Glu60-Glu120}}=0,010$ . Die Mittelwerte und die Standardabweichungen resultieren aus den Messwerten von  $n=15$  Probanden. Irrtumswahrscheinlichkeit: \*:  $p \leq 0,05$ , \*\*:  $p \leq 0,01$ , \*\*\*:  $p \leq 0,001$ .

Nach dem Verzehr der Fruktoselösung zeigt sich ein signifikanter Anstieg von  $74,1 \pm 14,5$  mg/dl des nüchtern gemessenen Glukosespiegels auf  $87,1 \pm 13,8$  mg/dl nach 60 Minuten (\*\*\*)  $p_{\text{Glu0-Glu60}}=0,001$ ), sowie ein statistisch signifikanter Abfall nach 120 Minuten auf  $76,7 \pm 13,6$  mg/dl (\*\*  $p_{\text{Glu60-Glu120}}=0,010$ ).

Der Fruktosespiegel steigt signifikant von nüchtern gemessenen  $14,7 \pm 15,6$  mg/dl auf  $129,7 \pm 47,9$  mg/dl nach 60 Minuten ( $*** p_{\text{Fru0-Fru60}} = 2 \cdot 10^{-7}$ ) und fällt signifikant nach 120 Minuten auf eine Konzentration von  $66,7 \pm 25,2$  mg/dl ab ( $*** p_{\text{Fru60-Fru120}} = 5 \cdot 10^{-4}$ ).

Der Insulinspiegel steigt signifikant von nüchtern gemessenen  $6,5 \pm 2,8$   $\mu\text{U/ml}$  auf einen Wert von  $16,4 \pm 7,2$   $\mu\text{U/ml}$  nach 60 Minuten ( $*** p_{\text{In0-In60}} = 3 \cdot 10^{-6}$ ) und sinkt signifikant nach 120 Minuten auf  $11,2 \pm 4,7$   $\mu\text{U/ml}$  ab ( $** p_{\text{In60-In120}} = 0,004$ ) (ohne Abbildung).

Die C-Peptidkonzentration beträgt nüchtern  $1,3 \pm 0,4$  ng/ml, steigt nach 60 Minuten signifikant auf  $2,5 \pm 0,7$  ng/ml an ( $*** p_{\text{CP0-CP60}} = 7 \cdot 10^{-7}$ ) und fällt nach weiteren 60 Minuten signifikant auf einen Wert von  $1,9 \pm 0,5$  ng/ml ab ( $*** p_{\text{CP60-CP120}} = 6 \cdot 10^{-4}$ ) (ohne Abbildung).

## 4.5 Veränderungen der Messparameter bei dem Vergleich von nativem Honig mit Honig-analoger Zuckerlösung

Bei diesem Versuch nahmen die 15 Probanden randomisiert zwei verschiedene Honiglösungen (Rapshonig und Akazienhonig) und deren zwei analoge Zuckerlösungen (Rapshonig-analoge Zuckerlösung und Akazienhonig-analoge Zuckerlösung) zu sich. Die Lösungen enthielten dem oralen Glukosetoleranztest entsprechende Glukose- und Fruktosemengen sowie das identische Gesamtvolumen von 300 ml. Die Blutentnahmen erfolgten nüchtern, nach 60 und 120 Minuten. Es wurden die Konzentrationen von Fruktose, Glukose, Insulin und C-Peptid gemessen.

### 4.5.1 Veränderung der Glukosespiegel

Abbildung 4.5.1 zeigt den Verlauf der Glukosespiegel für alle vier Testsubstanzen.

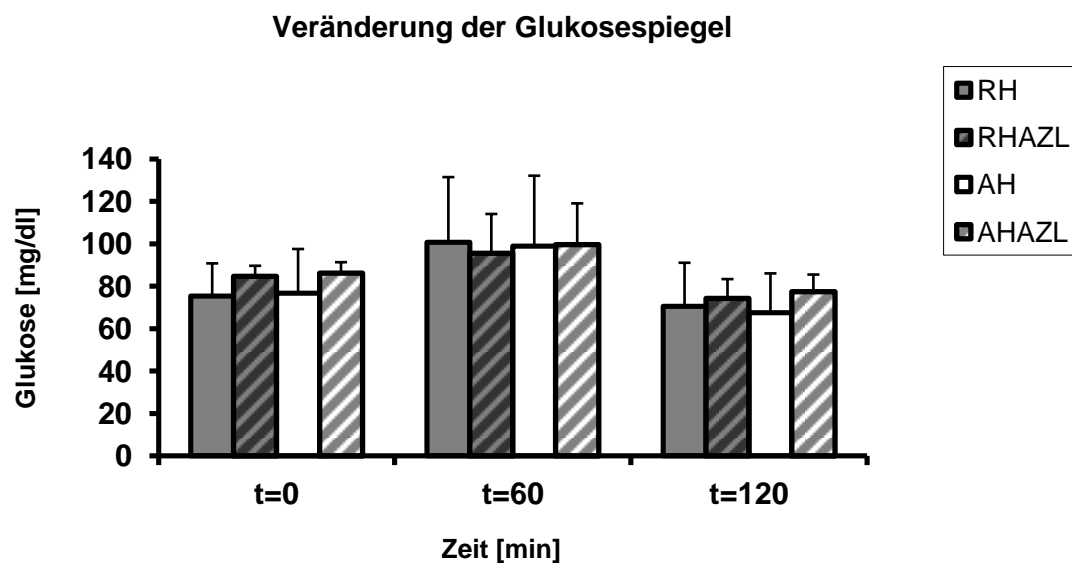


Abb. 4.5.1: Vergleich der Glukosespiegel nach der Einnahme von nativem Rapshonig (RH) oder der Rapshonig-analogen Zuckerlösung (RHAZL) und nach der Einnahme von nativem Akazienhonig (AH) oder der Akazienhonig-analogen Zuckerlösung (AHAZL) bei einer Untersuchungszeit von 120 Minuten. Die Blutglukosespiegel 60 Minuten und 120 Minuten nach der Einnahme von Rapshonig, Rapshonig-analoger Zuckerlösung, Akazienhonig und Akazienhonig-analoger Zuckerlösung sind vergleichbar. Die Mittelwerte und die Standardabweichungen resultieren aus den Messwerten von n=15 Probanden. Irrtumswahrscheinlichkeit: \*:  $p \leq 0,05$ , \*\*:  $p \leq 0,01$ , \*\*\*:  $p \leq 0,001$ .

Der Glukosespiegel steigt nach der Einnahme des Rapshonigs von  $75,3 \pm 15,5$  mg/dl nüchtern auf  $100,7 \pm 30,8$  mg/dl nach 60 Minuten. Der Glukosespiegel der Rapshonig-analogen Zuckerlösung steigt von  $84,7 \pm 4,9$  mg/dl nüchtern auf  $95,6 \pm 18,5$  mg/dl nach 60 Minuten. Das Ergebnis des zweiseitigen t-Tests bei gepaarten Stichproben von Rapshonig und Rapshonig-analoger Zuckerlösung nach 60 Minuten ergibt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p_{RH60-RHAZL60}=0,515$ .

Nach der Einnahme von Akazienhonig wird nach 60 Minuten ein Anstieg auf  $98,9 \pm 33,2$  mg/dl (nüchtern:  $76,7 \pm 20,9$  mg/dl) gemessen. Bei der Akazienhonig-analogen Zuckerlösung wird ein Anstieg auf  $99,7 \pm 19,4$  mg/dl (nüchtern:  $86,2 \pm 5,2$  mg/dl) gemessen. Das Ergebnis des t-Tests bei gepaarten Stichproben von Akazienhonig und Akazienhonig-analoger Zuckerlösung nach 60 Minuten ergibt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p_{AH60-AHAZL60}=0,922$ .

Nach 120 Minuten sinken die Glukosekonzentrationen aller vier Testsubstanzen auf das Niveau der Nüchternglukosespiegel (Rapshonig  $70,5 \pm 20,6$  mg/dl und Rapshonig-analoge Zuckerlösung  $74,3 \pm 9,1$  mg/dl,  $p_{RH120-RHAZL120}=0,370$ ); (Akazienhonig  $67,5 \pm 18,5$  mg/dl und Akazienhonig-analoge Zuckerlösung  $77,5 \pm 8,1$  mg/dl,  $p_{AH120-AHAZL120}=0,059$ ).

Es besteht zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Blutglukosespiegel bei dem Vergleich der beiden nativen Honiglösungen miteinander ( $p_{RH60-AH60}=0,876$ ;  $p_{RH120-AH120}=0,671$ ).

#### 4.5.2 Veränderung der Fruktosespiegel

Der Verlauf der Fruktosespiegel für die vier Testsubstanzen ist in der Tabelle 4.5.2.1 und in der Abbildung 4.5.2 dargestellt.

**Vergleich der Fruktosespiegel nach der Einnahme der vier Testsubstanzen**  
**Rapshonig, Rapshonig-analoge Zuckerlösung, Akazienhonig und**  
**Akazienhonig-analoge Zuckerlösung**

Zeit [min]	Testsubstanz	Mittelwert Fruktose [mg/dl]	Standard- abweichung Fruktose	Proben [n]
t=0	Rapshonig	10,5	1,5	15
	Rapshonig-analoge Zuckerlösung	10,5	2,1	15
	Akazienhonig	10,2	0,8	15
	Akazienhonig-analoge Zuckerlösung	10,3	1,3	15
t=60	Rapshonig	63,1	17,0	15
	Rapshonig-analoge Zuckerlösung	66,5	12,6	15
	Akazienhonig	73,2	21,4	15
	Akazienhonig-analoge Zuckerlösung	77,2	14,4	15
t=120	Rapshonig	31,1	15,1	15
	Rapshonig-analoge Zuckerlösung	21,7	11,5	15
	Akazienhonig	37,4	20,4	15
	Akazienhonig-analoge Zuckerlösung	31,7	15,5	15

Tab. 4.5.2.1: Vergleich der Fruktosespiegel nach der Einnahme von nativem Rapshonig oder der Rapshonig-analogen Zuckerlösung und nach der Einnahme von nativem Akazienhonig oder der Akazienhonig-analogen Zuckerlösung bei einer Untersuchungszeit von 120 Minuten. Die Mittelwerte und die Standardabweichungen resultieren aus den Messwerten von n=15 Probanden.

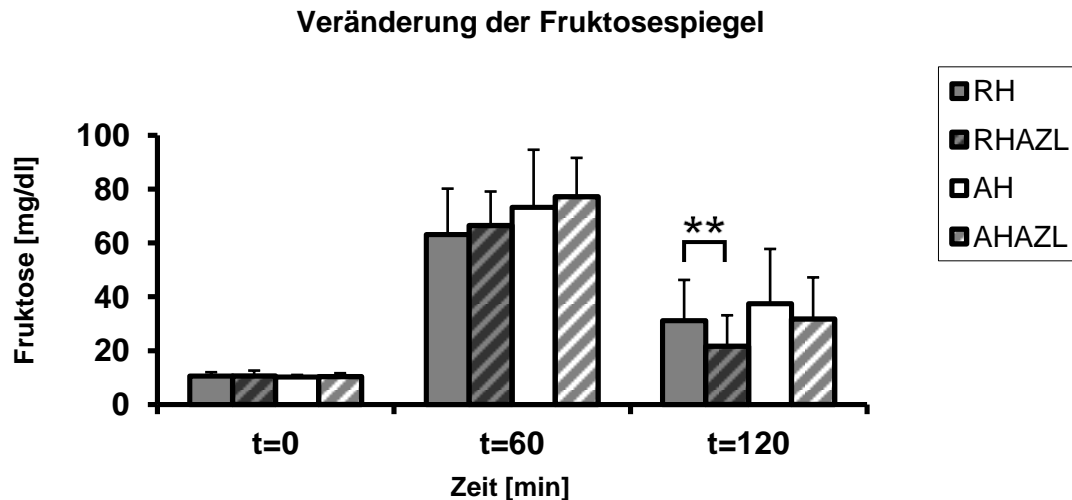


Abb. 4.5.2: Vergleich der Fruktosespiegel nach der Einnahme von nativem Rapshonig (RH) oder der Rapshonig-analogen Zuckerlösung (RHAZL) und nach der Einnahme von nativem Akazienhonig (AH) oder der Akazienhonig-analogen Zuckerlösung (AHAZL) bei einer Untersuchungszeit von 120 Minuten. Höhere Konzentration des Fruktosespiegels 120 Minuten nach Einnahme des Rapshonigs im Vergleich mit der Rapshonig-analogen Zuckerlösung, \*\*:  $p_{RH120-RHAZL120}=0,008$ . Die Mittelwerte und die Standardabweichungen resultieren aus den Messwerten von  $n=15$  Probanden. Irrtumswahrscheinlichkeit: \*:  $p \leq 0,05$ , \*\*:  $p \leq 0,01$ , \*\*\*:  $p \leq 0,001$ .

Hier wird ersichtlich, dass die Nüchtern-Konzentrationen aller 15 Probanden annähernd gleich sind. Nach 60 Minuten wird ein Anstieg der Fruktosespiegels bei allen vier Testsubstanzen gemessen (Rapshonig  $63,1 \pm 17,0$  mg/dl, Rapshonig-analoge Zuckerlösung  $66,5 \pm 12,6$  mg/dl, Akazienhonig  $73,2 \pm 21,4$  mg/dl, Akazienhonig-analoge Zuckerlösung  $77,2 \pm 14,4$  mg/dl). Die Konzentration des Fruktosespiegels ist bei nativem Akazienhonig tendenziell höher als bei Rapshonig ( $p_{RH60-AH60}=0,057$ ). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied nach 60 Minuten zwischen Rapshonig und Rapshonig-analoger Zuckerlösung ( $p_{RH60-RHAZL60}=0,449$ ) oder zwischen Akazienhonig und Akazienhonig-analoger Zuckerlösung ( $p_{AH60-AHAZL60}=0,523$ ).

Nach 120 Minuten wird ein Abfall der Fruktosespiegel bei allen Substanzen gemessen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Fruktosespiegel beim Vergleich der beiden nativen Honige miteinander ( $p_{RH120-AH120}=0,167$ ). 120 Minuten nach der Einnahme des Rapshonigs besteht ein signifikant höherer Fruktosespiegel ( $31,1 \pm 15,1$  mg/dl) im Vergleich mit der Rapshonig-analogen Zuckerlösung ( $21,7 \pm 11,5$  mg/dl; \*\*  $p_{RH120-RHAZL120}=0,008$ ). Dieser Unterschied zwischen nativem Honig ( $37,4 \pm 20,4$  mg/dl) und analoger Zuckerlösung ( $31,7 \pm 15,5$  mg/dl) zeigt sich nicht bei Akazie ( $p_{AH120-AHAZL120}=0,102$ ).



Tabelle 4.5.2.2 stellt das Ergebnis des zweiseitig gepaarten t-Tests nach 120 Minuten dar.

**Vergleich der Fruktosespiegel nach der Einnahme von Rapshonig oder der  
Rapshonig-analogen Zuckerlösung nach 120 Minuten**

Probe	nativer RH Fruktosespiegel [mg/dl]	RHAZL Fruktosespiegel [mg/dl]	Differenz (RH - RHAZL) Fruktosespiegel [mg/dl]
1	14	12	2
2	32	22	10
3	15	10	5
4	16	15	1
5	21	16	5
6	24	20	4
7	36	14	22
8	46	51	-5
9	39	15	24
10	33	21	12
11	44	19	25
12	72	39	33
13	25	34	-9
14	23	12	11
15	27	25	2
Anzahl n			15
Mittelwert der Differenz			9,5
Standardabweichung der Differenz			11,9
S.E.M der Differenz			3,1
<b>p-Wert nativer RH versus RHAZL</b>			<b>0,008</b>

Tab. 4.5.2.2: Vergleich der Fruktosespiegel nach der Einnahme von Rapshonig (RH) oder der Rapshonig-analogen Zuckerlösung (RHAZL) bei einer Untersuchungszeit von 120 Minuten. Höhere Konzentration des Fruktosespiegels 120 Minuten nach der Einnahme von Rapshonig im Vergleich mit Rapshonig-analoger Zuckerlösung. Der *p*-Wert ist das Ergebnis des zweiseitigen t-Tests bei gepaarten Stichproben von Rapshonig und Rapshonig-analoger Zuckerlösung.

### 4.5.3 Veränderung der Insulinspiegel

Abbildung 4.5.3 zeigt den Verlauf des Insulinspiegels für alle vier Testsubstanzen.

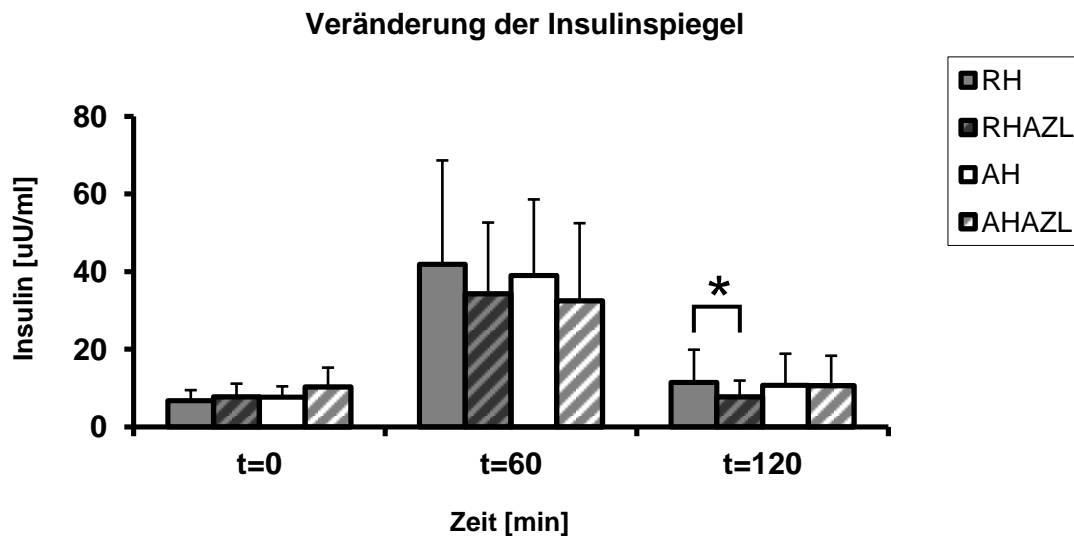


Abb. 4.5.3: Vergleich der Insulinspiegel nach der Einnahme von nativem Rapshonig (RH) oder der Rapshonig-analogen Zuckerlösung (RHAZL) und nach der Einnahme von nativem Akazienhonig (AH) oder der Akazienhonig-analogen Zuckerlösung (AHAZL) bei einer Untersuchungszeit von 120 Minuten. Höherer Insulinspiegel 120 Minuten nach der Einnahme von Rapshonig im Vergleich mit Rapshonig-analoger Zuckerlösung, \*:  $p_{RH120-RHAZL120}=0,021$ . Die Mittelwerte und die Standardabweichungen resultieren aus den Messwerten von  $n=15$  Probanden. Irrtumswahrscheinlichkeit: \*:  $p \leq 0,05$ , \*\*:  $p \leq 0,01$ , \*\*\*:  $p \leq 0,001$ .

Die nüchtern gemessenen Insulinkonzentrationen aller Probanden sind annähernd gleich (Rapshonig  $6,8 \pm 2,7$  µU/ml; Rapshonig-analoge Zuckerlösung  $7,8 \pm 3,4$  µU/ml, Akazienhonig  $7,7 \pm 2,8$  µU/ml und Akazienhonig-analoge Zuckerlösung  $10,3 \pm 4,9$  µU/ml). Nach 60 Minuten steigt der Insulinspiegel nach Verzehr des nativen Rapshonigs mit  $41,9 \pm 26,8$  µU/ml am stärksten an, die Rapshonig-analoge Zuckerlösung weist einen Wert von  $34,3 \pm 18,3$  µU/ml auf ( $p_{RH60-RHAZL60}=0,287$ ). Nach 120 Minuten zeigt sich ein signifikant höherer Insulinspiegel nach der Einnahme von nativem Rapshonig im Vergleich mit der Rapshonig-analogen Zuckerlösung (Rapshonig  $11,5 \pm 8,4$  µU/ml und Rapshonig-analoge Zuckerlösung  $7,7 \pm 4,2$  µU/ml; \*  $p_{RH120-RHAZL120}=0,021$ ). Unter Akazienhonig und Akazienhonig-analoger Zuckerlösung misst man einen Anstieg nach 60 Minuten (Akazienhonig  $39,0 \pm 19,6$  µU/ml und Akazienhonig-analoge Zuckerlösung  $32,5 \pm 20,0$  µU/ml,  $p_{AH60-AHAZL60}=0,094$ ). Nach 120 Minuten fallen die Konzentrationen auf das Niveau ihrer Nüchternwerte ab (Akazienhonig  $10,7 \pm 8,1$  µU/ml und Akazienhonig-analoge Zuckerlösung  $10,6 \pm 7,7$  µU/ml;  $p_{AH120-AHAZL120}=0,964$ ).

Es besteht zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Insulinspiegel bei dem Vergleich der beiden nativen Honiglösungen miteinander ( $p_{\text{RH-AH60}}=0,610$ ;  $p_{\text{RH-AH120}}=0,611$ ).

Tabelle 4.5.3 stellt das Ergebnis des zweiseitig gepaarten t-Tests nach 120 Minuten dar.

**Vergleich der Insulinspiegel nach der Einnahme von Rapshonig oder der  
Rapshonig-analogen Zuckerlösung nach 120 Minuten**

Probe	nativer RH Insulinspiegel [ $\mu\text{U/ml}$ ]	RHAZL Insulinspiegel [ $\mu\text{U/ml}$ ]	Differenz (RH - RHAZL) Insulinspiegel [ $\mu\text{U/ml}$ ]
1	6,2	5,0	1,2
2	6,1	5,6	0,5
3	8,3	6,1	2,2
4	4,0	4,6	-0,6
5	4,0	7,1	-3,1
6	6,1	5,2	0,9
7	15,8	4,3	11,5
8	24,6	16,6	8,0
9	12,1	6,2	5,9
10	6,0	5,7	0,3
11	21,4	7,3	14,1
12	30,4	18,2	12,2
13	3,2	7,3	-4,1
14	16,5	10,7	5,8
15	7,4	5,9	1,5
Anzahl n			15
Mittelwert der Differenz			3,8
Standardabweichung der Differenz			5,6
S.E.M der Differenz			1,4
<b>p-Wert nativer RH versus RHAZL</b>			<b>0,021</b>

Tab. 4.5.3: Vergleich der Insulinspiegel nach der Einnahme von Rapshonig (RH) oder der Rapshonig-analogen Zuckerlösung (RHAZL) bei einer Untersuchungszeit von 120 Minuten. Höherer Insulinspiegel 120 Minuten nach der Einnahme von Rapshonig im Vergleich mit Rapshonig-analoger Zuckerlösung. Der  $p$ -Wert ist das Ergebnis des zweiseitigen t-Tests bei gepaarten Stichproben von Rapshonig und Rapshonig-analoger Zuckerlösung.

#### 4.5.4 Veränderung der C-Peptidspiegel

Abbildung 4.5.4 stellt den Verlauf der C-Peptidspiegel zu den Zeitpunkten  $t_0$ ,  $t_{60}$  und  $t_{120}$  Minuten nach der Einnahme der beiden nativen Honige, Raps und Akazie, sowie der beiden Honig-analogen Zuckerlösungen dar.

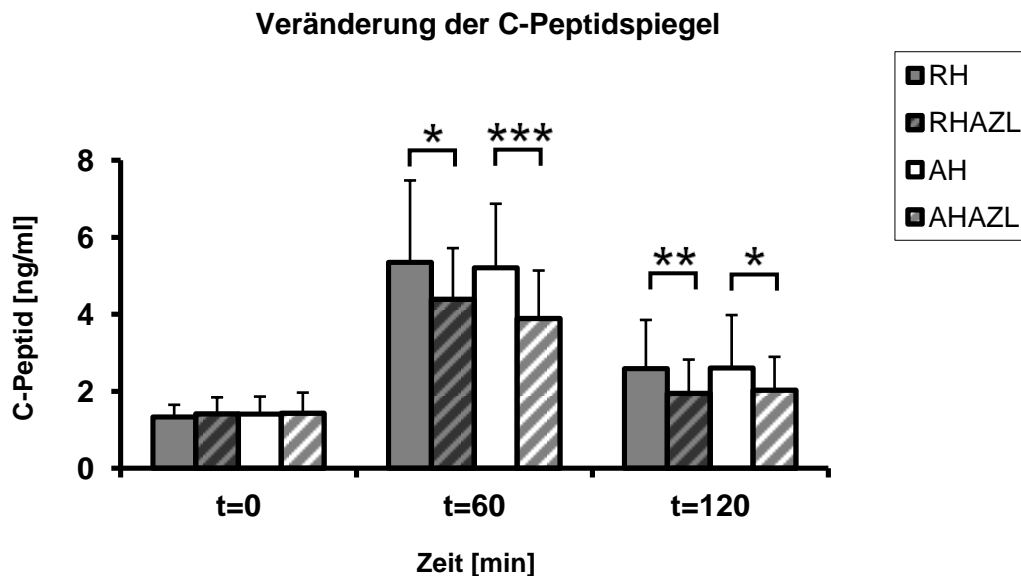


Abb. 4.5.4: Vergleich der C-Peptidspiegel nach der Einnahme von nativem Rapshonig (RH) oder der Rapshonig-analogen Zuckerlösung (RHAZL) und nach der Einnahme von nativem Akazienhonig (AH) oder der Akazienhonig-analogen Zuckerlösung (AHAZL) bei einer Untersuchungszeit von 120 Minuten. Höherer C-Peptidspiegel 60 Minuten und 120 Minuten nach der Einnahme von Rapshonig im Vergleich mit Rapshonig-analoger Zuckerlösung, \*:  $p_{RH60-RHAZL60}=0,033$ , \*\*:  $p_{RH120-RHAZL120}=0,004$ . Höherer C-Peptidspiegel 60 Minuten und 120 Minuten nach der Einnahme von Akazienhonig im Vergleich mit Akazienhonig-analoger Zuckerlösung, \*\*\*:  $p_{AH60-AHAZL60}=0,001$ , \*:  $p_{AH120-AHAZL120}=0,033$ . Die Mittelwerte und die Standardabweichungen resultieren aus den Messwerten von  $n=15$  Probanden. Irrtumswahrscheinlichkeit: \*:  $p \leq 0,05$ , \*\*:  $p \leq 0,01$ , \*\*\*:  $p \leq 0,001$ .

Zunächst wird ersichtlich, dass die nüchtern gemessenen Konzentrationen bei allen vier Testsubstanzen nahezu identisch sind (Rapshonig  $1,3 \pm 0,3$  ng/ml; Rapshonig-analoge Zuckerlösung  $1,4 \pm 0,4$  ng/ml, Akazienhonig  $1,4 \pm 0,5$  ng/ml und Akazienhonig-analoge Zuckerlösung  $1,4 \pm 0,5$  ng/ml). Nach 60 Minuten sind die C-Peptidspiegel nach Verzehr beider nativer Honige (Rapshonig  $5,4 \pm 2,1$  ng/ml und Akazienhonig  $5,2 \pm 1,7$  ng/ml) signifikant höher als im Vergleich zu dem jeweiligen Analogon (Rapshonig-analoge Zuckerlösung  $4,4 \pm 1,3$  ng/ml und Akazienhonig-analoge Zuckerlösung  $3,9 \pm 1,2$  ng/ml; \*  $p_{RH60-RHAZL60}=0,033$  und \*\*\*  $p_{AH60-AHAZL60}=0,001$ ). Auch nach 120 Minuten besteht bei den beiden Honigsorten ein signifikant höherer

C-Peptidspiegel (Rapshonig  $2,6 \pm 1,3$  ng/ml und Akazienhonig  $2,6 \pm 1,4$  ng/ml) als im Vergleich zu dem jeweiligen Analogon (Rapshonig-analoge Zuckerlösung  $1,9 \pm 0,9$  ng/ml und Akazienhonig-analoge Zuckerlösung  $2,0 \pm 0,9$  ng/ml; \*\*  $p_{RH120-RHAZL120}=0,004$  und \*  $p_{AH120-AHAZL120}=0,033$ ).

Es besteht zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der C-Peptidspiegel bei dem Vergleich der beiden nativen Honiglösungen miteinander ( $p_{RH60-AH60}=0,734$ ;  $p_{RH120-AH120}=0,945$ ).

Die Ergebnisse der zweiseitig gepaarten t-Tests von Rapshonig und Rapshonig-analoger Zuckerlösung sowie von Akazienhonig und Akazienhonig-analoger Zuckerlösung für den Zeitpunkt nach 60 Minuten werden in den Tabellen 4.5.4.1 und 4.5.4.2 dargestellt.

**Vergleich der C-Peptidspiegel nach der Einnahme von Rapshonig oder der  
Rapshonig-analogen Zuckerlösung nach 60 Minuten**

Probe	nativer RH C-Peptidspiegel [ng/ml]	RHAZL C-Peptidspiegel [ng/ml]	Differenz (RH - RHAZL) C-Peptidspiegel [ng/ml]
1	2,5	2,7	-0,2
2	9,9	4,8	5,1
3	2,9	2,8	0,1
4	3,2	4,0	-0,8
5	4,1	4,1	0,0
6	3,5	3,4	0,1
7	8,4	7,3	1,1
8	5,7	5,8	-0,1
9	6,9	4,4	2,5
10	6,8	4,8	2,0
11	5,2	4,7	0,5
12	6,0	6,5	-0,5
13	3,8	3,5	0,3
14	6,7	4,1	2,6
15	4,7	3,0	1,7
Anzahl n			15
Mittelwert der Differenz			1,0
Standardabweichung der Differenz			1,6
S.E.M der Differenz			0,4
<b>p-Wert nativer RH versus RHAZL</b>			<b>0,033</b>

Tab. 4.5.4.1: Vergleich der C-Peptidspiegel nach der Einnahme von Rapshonig (RH) oder der Rapshonig-analogen Zuckerlösung (RHAZL) bei einer Untersuchungszeit von 60 Minuten. Höherer C-Peptidspiegel 60 Minuten nach der Einnahme von Rapshonig im Vergleich mit Rapshonig-analoger Zuckerlösung. Der *p*-Wert ist das Ergebnis des zweiseitigen t-Tests bei gepaarten Stichproben von Rapshonig und Rapshonig-analoger Zuckerlösung.

**Vergleich der C-Peptidspiegel nach der Einnahme von Akazienhonig oder der  
Akazienhonig-analogen Zuckerlösung nach 60 Minuten**

Probe	nativer AH C-Peptidspiegel [ng/ml]	AHAZL C-Peptidspiegel [ng/ml]	Differenz (AH - AHAZL) C-Peptidspiegel [ng/ml]
1	3,8	2,8	1,0
2	5,3	4,4	0,9
3	2,7	1,6	1,1
4	2,8	2,4	0,4
5	4,5	2,7	1,8
6	5,5	3,2	2,3
7	7,6	4,4	3,2
8	4,7	4,7	0,0
9	6,1	4,2	1,9
10	7,1	5,7	1,4
11	4,3	4,2	0,1
12	8,4	5,1	3,3
13	3,7	4,2	-0,5
14	5,9	5,9	0,0
15	5,7	2,9	2,8
Anzahl n			15
Mittelwert der Differenz			1,3
Standardabweichung der Differenz			1,2
S.E.M der Differenz			0,3
<b>p-Wert nativer AH versus AHAZL</b>			<b>0,001</b>

Tab. 4.5.4.2: Vergleich der C-Peptidspiegel nach der Einnahme von Akazienhonig (AH) oder der Akazienhonig-analogen Zuckerlösung (AHAZL) bei einer Untersuchungszeit von 60 Minuten. Höherer C-Peptidspiegel 60 Minuten nach der Einnahme von Akazienhonig im Vergleich mit Akazienhonig-analoger Zuckerlösung. Der *p*-Wert ist das Ergebnis des zweiseitigen t-Tests bei gepaarten Stichproben von Akazienhonig und Akazienhonig-analoger Zuckerlösung.

Die Ergebnisse der zweiseitig gepaarten t-Tests von Rapshonig und Rapshonig-analoger Zuckerlösung sowie von Akazienhonig und Akazienhonig-analoger Zuckerlösung für den Zeitpunkt nach 120 Minuten werden in den Tabellen 4.5.4.3 und 4.5.4.4 dargestellt.

**Vergleich der C-Peptidspiegel nach der Einnahme von Rapshonig oder der Rapshonig-analogen Zuckerlösung nach 120 Minuten**

Probe	nativer RH C-Peptidspiegel [ng/ml]	RHAZL C-Peptidspiegel [ng/ml]	Differenz (RH - RHAZL) C-Peptidspiegel [ng/ml]
1	1,5	1,1	0,4
2	2,0	2,1	-0,1
3	2,0	1,4	0,6
4	1,6	1,3	0,3
5	1,0	1,2	-0,2
6	2,3	1,8	0,5
7	3,3	1,9	1,4
8	4,6	4,3	0,3
9	2,5	1,6	0,9
10	2,6	1,8	0,8
11	4,6	2,5	2,1
12	5,1	3,4	1,7
13	1,4	2,0	-0,6
14	2,6	1,6	1,0
15	1,7	1,2	0,5
Anzahl n			15
Mittelwert der Differenz			0,6
Standardabweichung der Differenz			0,7
S.E.M der Differenz			0,2
<b>p-Wert nativer RH versus RHAZL</b>			<b>0,004</b>

Tab. 4.5.4.3: Vergleich der C-Peptidspiegel nach der Einnahme von Rapshonig (RH) oder der Rapshonig-analogen Zuckerlösung (RHAZL) bei einer Untersuchungszeit von 120 Minuten. Höherer C-Peptidspiegel 120 Minuten nach der Einnahme von Rapshonig im Vergleich mit Rapshonig-analoger Zuckerlösung. Der *p*-Wert ist das Ergebnis des zweiseitigen t-Tests bei gepaarten Stichproben von Rapshonig und Rapshonig-analoger Zuckerlösung.



**Vergleich der C-Peptidspiegel nach der Einnahme von Akazienhonig oder der  
Akazienhonig-analogen Zuckerlösung nach 120 Minuten**

Probe	nativer AH C-Peptidspiegel [ng/ml]	AHAZL C-Peptidspiegel [ng/ml]	Differenz (AH - AHAZL) C-Peptidspiegel [ng/ml]
1	1,2	1,3	-0,1
2	2,4	2,2	0,2
3	1,3	1,0	0,3
4	1,8	0,9	0,9
5	1,7	1,1	0,6
6	1,7	2,0	-0,3
7	3,8	4,1	-0,3
8	6,3	2,9	3,4
9	2,9	2,4	0,5
10	2,8	2,7	0,1
11	3,4	2,3	1,1
12	4,2	2,7	1,5
13	1,2	1,4	-0,2
14	2,2	1,9	0,3
15	2,1	1,5	0,6
Anzahl n			15
Mittelwert der Differenz			0,6
Standardabweichung der Differenz			0,9
S.E.M der Differenz			0,2
<b>p-Wert nativer AH versus AHAZL</b>			<b>0,033</b>

Tab. 4.5.4.4: Vergleich der C-Peptidspiegel nach der Einnahme von Akazienhonig (AH) oder der Akazienhonig-analoger Zuckerlösung (AHAZL) bei einer Untersuchungszeit von 120 Minuten. Höherer C-Peptidspiegel 120 Minuten nach der Einnahme von Akazienhonig im Vergleich mit Akazienhonig-analoger Zuckerlösung. Der *p*-Wert ist das Ergebnis des zweiseitigen t-Tests bei gepaarten Stichproben von Akazienhonig und Akazienhonig-analoger Zuckerlösung.

## 5 Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse für Gelée royale

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass nach der Einnahme von gefriergetrocknetem und magensäureresistent-verkapseltem Gelée royale 120 Minuten postprandial der Blutglukosespiegel eine tendenziell niedrigere Konzentration aufweist als im Vergleich mit der Einnahme eines Placebos (Abbildung 4.1). Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt  $p_{GR120-P120}=0,072$ . Die Differenz der Insulinspiegel 120 Minuten nach Einnahme von Gelée royale weist eine Tendenz hinsichtlich eines verminderten Insulinspiegels auf (Abbildung 4.2). Aus dem t-Test ergibt sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p_{GR120-P120}=0,054$ . Der C-Peptidspiegel bleibt unbeeinflusst, die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt  $p_{GR120-P120}=0,108$  (Abbildung 4.3).

Es wurde anhand der Versuche dieser Arbeit gezeigt, dass lyophilisiertes Gelée royale einen tendenziell senkenden Effekt sowohl auf den postprandialen Blutglukosespiegel als auch auf den Insulinspiegel hat. Eine statistisch signifikante Reduktion des Blutglukosespiegels, wie in Vorstudien [136], konnte nicht gezeigt werden. Die hier gezeigte tendenziell verminderte Insulinkonzentration von Gelée royale deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien [135].

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse zu Gelée royale im Kontext der Literatur

In dieser Arbeit zeigte die Einnahme von lyophilisiertem, magensäureresistent-verkapseltem Gelée royale eine tendenzielle Reduktion des Insulinspiegels, sowie einen tendenziell niedrigeren Blutglukosespiegel im Vergleich mit der Einnahme eines Placebos.

Die magensäureresistente Verkapselung des Gelée royales war als sinnvoll erachtet worden, da die Vermutung bestand, dass die Wirkung der Magensäure die Wirksamkeit des Gelée royales reduziert, beziehungsweise aufhebt [138]. Frisches Gelée royale ließ sich nicht in Kapseln füllen, da es diese direkt auflöste. Möglicherweise hat aber das Gelée royale durch den notwendigen Gefriertrocknungsprozess an Enzymaktivität verloren [138].

Studien über Katalase [139] und Blutplasma [140] zeigten, dass es durch den Gefriertrocknungsprozess zu einem Verlust von Enzymaktivität kommen kann. Furosin ist ein Protein, welches bei thermischen Einwirkungen auf Nahrungsmittel entsteht und somit als Marker für Enzymschädigung gilt [141]. In einer Studie von Marconi et al. zeigte sich Furosin als ein geeigneter Parameter zur Beurteilung von Qualität und Frische von Gelée royale [142]. Messia et al. untersuchten 2005 gefriergetrocknetes Gelée royale, hinsichtlich des Furosingehalts, nach einer Lagerung über mehrere Monate. Es zeigte sich ein starker Anstieg des Furosingehalts nach Lagerung beim gefriergetrockneten Produkt im Vergleich zu frischem Gelée royale [143].

Nascimento et al. 2015 zeigten, dass die antibakterielle Wirkung von Gelée royale nicht durch den Prozess der Gefriertrocknung beeinflusst wurde [144].

Bisher gibt es wenige Studien [144, 145] bezüglich des Wirkungsverlusts bei Gefriertrocknung von Gelée royale, so dass hierzu weiterer Forschungsbedarf besteht.

Ein möglicher Grund, weswegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse bezüglich des Blutglukosespiegels nachgewiesen werden konnten, könnte eine zu kurz gewählte Messdauer sein. Es zeichnete sich in der Messreihe der Blutglukosekonzentration ein Trend nach 120 Minuten ab. Eine weitere Messung nach 180 Minuten erfolgte jedoch aus ökonomischen und ethischen Gründen nicht. In einer vorangehenden Studie zu diesem Thema zeigte sich, dass eine Messdauer bis 120 Minuten nach der Einnahme des Präparates ausreichend war, um ein signifikantes Ergebnis zu messen [136]. Allerdings handelte es sich bei der verabreichten Substanz der Studie von Münstedt et al. um 20 Gramm frisches Gelée royale [136] und nicht um 3,3 Gramm

gefriergetrocknetes (entspricht 9,9 Gramm frischem Gelée royale), verkapseltes Gelée royale.

Durch die Angabe des Kapsel-Herstellers, dass sich diese Kapseln erst im Darm auflösen, konnte womöglich mit der Verkapselung der Testsubstanz die Zerstörung der Enzyme durch die Magensäure umgangen werden. Andererseits könnte die Freisetzung des Gelée royales dadurch soweit verzögert worden sein, dass die vollständige Wirkung nicht mehr von der letzten Messreihe nach 120 Minuten erfasst worden ist.

Auffallend sind stark variierende Nüchternglukosespiegel der Probanden (zwischen  $77,3 \pm 7,8$  mg/dl bis  $91,4 \pm 5,1$  mg/dl, siehe Abbildung 4.1). Die Probanden wurden vor der ersten Testwoche bezüglich einer Nahrungskarenz von mindestens zehn Stunden vor der ersten Blutentnahme zum Zeitpunkt  $t_0$  aufgeklärt. Eine Kontrolle diesbezüglich erfolgte nicht. Aus nicht nüchternen Probanden würden fehlerhafte Messwerte resultieren. Bereits einzelne falsche Messwerte hätten bei einer kleinen Fallzahl wie  $n=15$  Probanden ein fehlerhaftes Ergebnis zur Folge.

### 5.3 Ausblick und Relevanz der Wirkung von Gelée royale

Gelée royale führte zu einer tendenziellen Reduktion des Blutglukose- und des Insulinspiegels (Abbildungen 4.1 und 4.2). Somit könnte Gelée royale eine insulinartige Wirkung besitzen.

Das bekräftigt die Ergebnisse auf den Glukosestoffwechsel der vorangehenden Studie [136]. Die Untersuchungen dieser Arbeit wurden nach einer Einmalgabe von 3,3 Gramm lyophilisiertem Gelée royale an einer kleinen Gruppe mit stoffwechselgesunden, männlichen Probanden durchgeführt.

Aktuelle Studien zeigen die blutglukosesenkende Wirkung von Gelée royale nach einer längerfristigen Gabe von bis zu sechs Monaten [132, 137, 146] sowohl bei gesunden, als auch bei Zuckerstoffwechselkranken.

Es bedürfte in Zukunft weiterer Studien mit größerer Fallzahl, unterschiedlicher Darreichungsform (frisch oder lyophilisiert) und unterschiedlich hohen Gelée royale Dosen, um die effektivste Dosis und Darreichungsform und deren Auswirkungen auf gesunde Probanden und Patienten mit Zuckerstoffwechselstörungen zu untersuchen.

## 5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse für Honig und Honig-analoger Zuckerlösung

In dieser Arbeit wurden die Auswirkungen eines Fruktosetoleranztestes auf den Blutglukose-, Fruktose-, Insulin- und C-Peptidspiegel gemessen.

60 Minuten nach Einnahme der Fruktoselösung war ein signifikanter Anstieg des Glukose-, Fruktose-, Insulin- und C-Peptidspiegels zu messen. Nach 120 Minuten zeigte sich bei allen vier Parametern ein signifikanter Abfall der Blutkonzentrationen (Irrtumswahrscheinlichkeit Glukosespiegel: \*\*\*  $p_{\text{Glu0-Glu60}}=0,001$ ; \*\*  $p_{\text{Glu60-Glu120}}=0,010$ ; Irrtumswahrscheinlichkeit Fruktosespiegel: \*\*\*  $p_{\text{Fru0-Fru60}}=2 \cdot 10^{-7}$ ; \*\*\*  $p_{\text{Fru60-Fru120}}=5 \cdot 10^{-4}$ ; Irrtumswahrscheinlichkeit Insulinspiegel: \*\*\*  $p_{\text{In0-In60}}=3 \cdot 10^{-6}$ ; \*\*  $p_{\text{In60-In120}}=0,004$ ; Irrtumswahrscheinlichkeit C-Peptidspiegel: \*\*\*  $p_{\text{CP0-CP60}}=7 \cdot 10^{-7}$ ; \*\*\*  $p_{\text{CP60-CP120}}=6 \cdot 10^{-4}$ ).

Des Weiteren wurden die Honigsorten Akazien- und Rapshonig untersucht. Der Akazienhonig dieser Arbeit besitzt einen Fruktose-Glukose-Index von 1,57:1. Der Rapshonig weist einen Fruktose-Glukose-Index von 1,01:1 auf. Trotz des Unterschieds der Kohlenhydratverhältnisse konnten hier keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden nativen Honigen in Bezug auf den Glukosespiegel der Probanden gemessen werden (Irrtumswahrscheinlichkeit Glukosespiegel:  $p_{\text{RH60-AH60}}=0,876$ ;  $p_{\text{RH120-AH120}}=0,671$ , siehe Abbildung 4.5.1). Ebenso zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Insulin- und C-Peptidspiegels (Irrtumswahrscheinlichkeit Insulinspiegel:  $p_{\text{RH60-AH60}}=0,610$ ;  $p_{\text{RH120-AH120}}=0,611$ , siehe Abbildung 4.5.3; Irrtumswahrscheinlichkeit C-Peptidspiegel:  $p_{\text{RH60-AH60}}=0,734$ ;  $p_{\text{RH120-AH120}}=0,945$ , siehe Abbildung 4.5.4). Bezüglich des Fruktosespiegels wurde ein tendenziell höherer Fruktosespiegel 60 Minuten nach der Einnahme des Akazienhonigs im Vergleich mit Rapshonig gemessen (Irrtumswahrscheinlichkeit Fruktosespiegel:  $p_{\text{RH60-AH60}}=0,057$ ;  $p_{\text{RH120-AH120}}=0,167$ , siehe Abbildung 4.5.2).

Bei dem Vergleich des Rapshonigs mit der Rapshonig-analogen Zuckerlösung ergaben sich keine statistisch signifikanten Differenzen bezüglich des Glukosespiegels nach 60 und 120 Minuten (Irrtumswahrscheinlichkeit Glukosespiegel:  $p_{\text{RH60-RHAZL60}}=0,515$ ;  $p_{\text{RH120-RHAZL120}}=0,370$ , siehe Abbildung 4.5.1), sowie bezüglich des Fruktose- und des Insulinspiegels nach 60 Minuten (Irrtumswahrscheinlichkeit Fruktosespiegel:  $p_{\text{RH60-RHAZL60}}=0,449$ ; Irrtumswahrscheinlichkeit Insulinspiegel:  $p_{\text{RH60-RHAZL60}}=0,287$ , siehe Abbildungen 4.5.2 und 4.5.3). 120 Minuten nach Einnahme der Rapshoniglösung waren signifikant höhere Fruktose- und Insulinkonzentrationen im Vergleich zur Rapshonig-analogen Zuckerlösung messbar (Irrtumswahrscheinlichkeit

Fruktosespiegel:  $** p_{RH120-RHAZL120}=0,008$ ; Irrtumswahrscheinlichkeit Insulinspiegel:  $* p_{RH120-RHAZL120}=0,021$ ). Die C-Peptidspiegel waren nach Einnahme der nativen Rapshoniglösung sowohl nach 60 Minuten als auch nach 120 Minuten, im Vergleich zu der Rapshonig-analogen Zuckerlösung erhöht (Irrtumswahrscheinlichkeit C-Peptidspiegel:  $* p_{RH60-RHAZL60}=0,033$ ;  $** p_{RH120-RHAZL120}=0,004$ , siehe Abbildung 4.5.4).

Der Vergleich des nativen Akazienhonigs mit der Akazienhonig-analogen Zuckerlösung ergab keine statistisch signifikante Differenz bezüglich des Glukosespiegels nach 60 Minuten ( $p_{AH60-AHAZL60}=0,922$ ). Allerdings ließ sich ein tendenziell niedrigerer Glukosespiegel 120 Minuten nach Einnahme des Akazienhonigs im Vergleich zur Akazienhonig-analogen Zuckerlösung messen ( $p_{AH120-AHAZL120}=0,059$ ; siehe Abbildung 4.5.1). Zwischen der nativen Akazienhoniglösung und der Akazienhonig-analogen Zuckerlösung bestanden zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Fruktose- und Insulinspiegels (Irrtumswahrscheinlichkeit Fruktosespiegel:  $p_{AH60-AHAZL60}=0,523$ ;  $p_{AH120-AHAZL120}=0,102$ ; Irrtumswahrscheinlichkeit Insulinspiegel:  $p_{AH60-AHAZL60}=0,094$ ;  $p_{AH120-AHAZL120}=0,964$ ; siehe Abbildungen 4.5.2 und 4.5.3). Allerdings waren die C-Peptidspiegel sowohl nach 60 Minuten, als auch nach 120 Minuten unter der nativen Akazienhoniglösung, im Vergleich mit der Akazienhonig-analogen Zuckerlösung, signifikant erhöht (Irrtumswahrscheinlichkeit C-Peptidspiegel:  $*** p_{AH60-AHAZL60}=0,001$ ;  $* p_{AH120-AHAZL120}=0,033$ ; siehe Abbildung 4.5.4).

## 5.5 Diskussion der Ergebnisse zu Honig und Honig-analoger Zuckerlösung im Kontext der Literatur

Ein entscheidender Faktor für den Einfluss eines Honigs auf den Blutzuckerspiegel und den gesamten Glukosemetabolismus ist die Saccharidzusammensetzung des Honigs [147]. Der Glukosetransport von dem Darm in das Blut, die Aufnahme in die Zellen und die dortige Verstoffwechselung erfolgen insulinabhängig. Je höher die Glukosekonzentration ist, desto mehr Insulin wird benötigt und ausgeschüttet [34, 38, 44]. Die Folgen sind ein rascher und steiler Anstieg und Abfall des Glukosespiegels [34]. Die Fruktose wird im Gegensatz dazu per Diffusion, insulinunabhängigem Fruktosetransporter GLUT5 und Hexosetransporter GLUT2 in das Blut aufgenommen, mit der Folge eines langsameren und kontinuierlicheren Konzentrationsanstiegs [34, 36-39, 43, 148, 149]. Die Fruktoseaufnahme in die Körperzellen geschieht ebenfalls ohne die Beteiligung des Hormons Insulin [38, 45]. In Studien zeigte sich, dass ein höherer Fruktosespiegel im Blut die Fruktoseaufnahme der Fruktosetransporter steigert [38, 149]. Ebenso fördert die Anwesenheit von Glukose die Fruktoseaufnahme [38, 43].

Honige enthalten wie in Kapitel 3.3 beschrieben Glukose und Fruktose in verschiedenen Verhältnissen. Den Einfluss von alleiniger Fruktosegabe auf den Fruktose-, Glukose-, Insulin- und C-Peptidspiegel untersuchte Versuch 4.4. Die Ergebnisse dieses Versuchs ergaben einen fruktoseabhängigen Anstieg der Fruktose-, Glukose-, Insulin- und C-Peptidkonzentration nach 60 Minuten und einen Abfall nach 120 Minuten nach der Einnahme von Fruktose. Hinsichtlich der Einnahme von Honigen und Honig-analogen Zuckerlösungen ist anzunehmen, dass Honige und Honig-analoge Zuckerlösungen, die Fruktose enthalten, den Fruktose-, und ebenfalls den Glukose-, Insulin- und C-Peptidspiegel erhöhen. Möglicherweise waren somit und aufgrund der oben genannten gegenseitigen Beeinflussung der Glukose- und Fruktoseaufnahme keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Blutglukosespiegels zwischen Raps- und Akazienhonig oder zwischen Rapshonig-analoger Zuckerlösung und Akazienhonig-analoger Zuckerlösung in Versuch 4.5.1 messbar.

Der direkte Vergleich zweier Honige mit unterschiedlicher Zuckerzusammensetzung ermöglichte die Untersuchung der Auswirkungen auf den menschlichen Kohlenhydratstoffwechsel (Kapitel 4.5). Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass es keinen signifikant messbaren Unterschied von Raps- und Akazienhonig auf den Blutglukose-, Insulin- und C-Peptidspiegel stoffwechselgesunder Personen gibt,



unabhängig von der Kohlenhydratzusammensetzung und Art des Honigs. Es konnte nur ein tendenziell höherer Fruktosespiegel 60 Minuten nach Einnahme des Akazienhonigs im Vergleich zu dem Rapshonig gemessen werden. Dies ist am ehesten auf den höheren Anteil an Fruktose in Akazienhonig zurückzuführen, (43,3 g Fruktose/100 g Honig im Vergleich zu Rapshonig 36,9 g Fruktose/100 g Honig). Es konnte nicht bestätigt werden, dass ein fruktosereicherer Honig eine stärkere glukosesenkende Wirkung besitzt, als ein Honig, der weniger Fruktose beinhaltet. Somit stehen die Ergebnisse dieser Arbeit im Gegensatz zu aktuellen Bewertungen von Fruktose und Honig [38]. Eine Ursache könnten zu geringe Unterschiede, der in dieser Arbeit untersuchten Raps- und Akazienhonige in ihrem Fruktosegehalt sein. Möglicherweise könnten weitere Studien, mit Honigen mit einem größeren Unterschied ihres Fruktose-Glukose-Verhältnisses, einen Fruktose-induzierten hypoglykämischen Effekt von Honig nachweisen.

In dieser Arbeit konnte nicht gezeigt werden, dass die Einnahme eines Honigs im Vergleich zu seiner äquivalent zusammengestellten Zuckerlösung eine statistisch signifikant niedrigere Glukosekonzentration oder eine signifikant niedrigere Insulinkonzentration aufweist und somit zu einer geringeren Belastung des Glukosestoffwechsels führt. Es zeigte sich hingegen eine erhöhte Insulinkonzentration nach 120 Minuten nach der Einnahme des Rapshonigs im Vergleich mit der Einnahme der Rapshonig-analogen Zuckerlösung. Somit stehen die Ergebnisse im Widerspruch zu Ergebnissen vorangegangener Studien [52, 54]. Allerdings weichen die oben genannten Studien in ihrem Versuchsaufbau von den Versuchen dieser Arbeit ab. Ionescu-Tîrgoviște et al. untersuchten Probanden mit einem nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus Typ-2 [52]. Samanta et al. untersuchten sowohl gesunde Probanden, wie auch insulinabhängige und -unabhängige Diabetiker, während in vorliegender Untersuchung nur stoffwechselgesunde, männliche Probanden eingeschlossen waren. In den Untersuchungen von Katsilambros et al. stieg bei Typ-2-Diabetikern 30 Minuten nach Honiggenuss die Blutglukosekonzentration stärker an und fiel 90 Minuten nach Honiggenuss im Vergleich zu einer isoglykämischen Menge an Weißbrot stärker ab [55]. Dieser frühere, stärkere Anstieg des Blutglukosespiegels und dessen stärkerer Abfall im Verlauf stehen im Einklang mit weiteren Untersuchungen [29, 64].

Diese Arbeit war die erste, die die Auswirkungen von zwei verschiedenen Honigsorten und deren analogen Zuckerlösungen auf den Fruktosestoffwechsel untersucht hat [147]. Der signifikant höhere Fruktosespiegel 120 Minuten nach der Einnahme des Rapshonigs im Vergleich zu seiner analogen Zuckerlösung könnte durch bisher nicht

identifizierte Bestandteile des Honigs bzw. in deren Zusammenwirken begründet sein [147]. Es konnte in der analogen Zuckerlösung nur das Verhältnis der Saccharide Fruktose und Glukose nachgeahmt werden. Das Zusammenspiel der einzelnen Saccharide im Honig mit anderen Honigbestandteilen konnte in der Zuckerlösung nicht nachgeahmt werden.

Einige Studien zeigten, dass eine übermäßige, langfristige Einnahme von Fruktose, beziehungsweise ein erhöhter Blutfruktosespiegel zu einer Erhöhung des Cholesterinspiegels [70] sowie zu einer vermehrten Neusynthese von Fetten [74] führte. Im Gegensatz dazu wiesen verschiedene Arbeiten nach, dass geringe Mengen an Fruktose die Glukoseaufnahme und -verstoffwechselung in der Leber, durch beispielsweise eine Aktivierung der Glukokinase und eine gesteigerte Glykogensynthese, günstig beeinflussen [38, 75, 80, 81]. Durch die Fähigkeit der Fruktose die eigene Transportrate zu stimulieren [150] und die bisherigen Hinweise in Studien, dass die Anwesenheit von Glukose die Fruktoseaufnahme steigert [78], sowie die Annahme eines synergistischen, stimulierenden Effekts von Glukose und Fruktose auf die Insulinfreisetzung aus dem Pankreas [151], kann der Stoffwechsel fruktosedosisabhängig positiv beeinflusst werden und zu einer Verbesserung des Zuckerhaushaltes führen [38]. Diese dosisabhängigen Wirkungen von Fruktose auf den Zuckerstoffwechsel zeigen, wie wichtig weitere Untersuchungen der verschiedenen Honige und ihre Auswirkungen auf den Fruktosespiegel im Blut sind [147]. Vor allem unter Beachtung der unterschiedlichen Saccharidzusammensetzungen der Honige.

Die vorliegenden Messergebnisse widersprechen den Ergebnissen vorangegangener Studien an stoffwechselgesunden Probanden, die zeigten, dass Honig zu einer geringeren Insulinsekretion führte als andere Zucker [29, 62]. 120 Minuten nach der Einnahme des Rapshonigs war ein signifikant höherer Insulinspiegel messbar im Vergleich zur analogen Rapszuckerlösung. Beide Honige zeigten zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung signifikant höhere C-Peptidspiegel im Vergleich zu den beiden analogen Zuckerlösungen. Abduhlrham et al. wiesen in ihrer Arbeit nach, dass Honig bei gesunden Probanden und bei Typ-1-Diabetikern zu einer signifikanten Erhöhung des C-Peptidspiegels führte im Vergleich zu Glukose und Saccharose [60, 61]. Die stimulierende Wirkung von verschiedenen Konzentrationen und Verhältnissen von Glukose und Fruktose auf die Insulinausschüttung von Pankreaszellen aus Ratten wurden von Curry et al. untersucht [151]. Die höchste Insulinfreisetzung bestand nach stimulierender Gabe einer Glukoseinfusion zu Beginn der Messung mit 150 mg/100ml Glukose und der begleitenden Gabe einer Fruktoselösung nach 30 Minuten mit 300 mg/100 ml Fruktose [151].

Vor diesem Hintergrund bestätigen die Versuche dieser Arbeit die Annahme, dass die Saccharidzusammensetzung des Honigs entscheidend für die Stimulation der Insulinproduktion der  $\beta$ -Zellen des Pankreas sein könnte [61].

Die C-Peptidkonzentration ist das genaueste Maß, um die endogene Insulinproduktion von  $\beta$ -Zellen zu messen [152]. Bacha et al. wiesen in ihrer Studie nach, dass die C-Peptidspiegel besser mit der frühen Insulinsekretion des Pankreas bei gesunden Probanden korrelieren als die Insulinspiegel [153]. Möglicherweise bestanden aus diesem Grund signifikante Unterschiede in den C-Peptidspiegeln im Vergleich mit Tendenzen bei den Insulinspiegeln nach der Einnahme der beiden Honige im Vergleich mit ihren beiden Analoga nach 60 und 120 Minuten.

Zusammengefasst konnte in dieser Arbeit ein deutlicher Unterschied zwischen den Auswirkungen des natürlichen Honigs und der dazu analog hergestellten Zuckerlösung auf den menschlichen Fruktose-, Glukose-, Insulin- und C-Peptidspiegel dargestellt werden. Ein Grund für die unterschiedlichen Messergebnisse zwischen Honig und analoger Zuckerlösung könnten die Proteine des Honigs sein.

Bei dem Vergleich von Akazienhonig mit der Akazienhonig-analogen Zuckerlösung besteht 120 Minuten nach der Einnahme des Akazienhonigs ein tendenziell reziprokes Verhältnis aufgrund eines signifikant höheren C-Peptidspiegels (\*  $p_{AH120-AHAZL120}=0,033$ ) und eines tendenziell niedrigeren Glukosespiegels ( $p_{AH120-AHAZL120}=0,059$ ). Könnte dieses Ergebnis in Studien mit größerer Fallzahl bestätigt werden und die dafür möglicherweise verantwortliche Substanz im Akazienhonig ausfindig gemacht werden, könnte dieses ein neuer medikamentöser Ansatz in der Diabetestherapie sein. Ein Medikament, welches die Insulinsekretion erhöht und den Blutzuckerspiegel senkt.

Des Weiteren kam es aufgrund des Versuchsaufbaus und der Angliederung an das Labor einer Universitätsklinik zu unterschiedlich langen Bearbeitungszeiten der Blutproben. Je nach Arbeitsaufkommen der Uniklinik lag die Abnahme-Bearbeitungs-Zeitspanne der einzelnen Proben zwischen mindestens 49 Minuten und maximal 12 Stunden und 58 Minuten. Die Blutproben zur Fruktosebestimmung mussten in ein spezielles Labor transportiert werden. So ergab sich eine Zeitspanne von Abnahme bis Bearbeitung von mindestens 10 Stunden 45 Minuten bis maximal 63 Stunden. Eine Studie von Chan et al. aus dem Jahr 1989 untersuchte die Abnahme der Glukosekonzentration in heparinisierten Blutröhrchen über die Zeit [154]. Die Glukosekonzentration nahm innerhalb der ersten Stunde in beiden Röhrchen (heparinisiert und mit Natrium-Fluorid versetzt) ab. Danach verzögerte das Natrium-Fluorid die weitere Glykolyse im Gegensatz zum heparinisierten Röhrchen. In

dem Zeitraum zwischen 60 Minuten und 240 Minuten blieb die Glukosekonzentration nahezu gleich [154]. Der Hersteller der in dieser Arbeit verwendeten S-Monovette® 4.9ml Z-Gel beschreibt eine Stabilität der meisten Parameter bis zu 48 Stunden. Dies könnte zu einer lagerungs- und messbedingten Ungenauigkeit der Ergebnisse geführt haben. Studien mit einer größeren Fallzahl und einer kleineren Zeitspanne von Entnahme bis Bearbeitung könnten diese eventuell bestehenden Messfehler minimieren.

Wie in Kapitel 5.2 bereits beschrieben variieren die Nüchternglukosespiegel der Probanden (zwischen  $75,3 \pm 15,5$  mg/dl bis  $86,2 \pm 5,2$  mg/dl, siehe Abbildung 4.5.1). Den Probanden wurde vor der ersten Testwoche erklärt, dass ein mindestens zehnstündiges Nüchternsein vor der ersten Blutentnahme zum Zeitpunkt  $t_0$  unabdingbar ist. Eine Kontrolle diesbezüglich erfolgte nicht. Aus Messwerten von nicht nüchternen Probanden würde ein Messfehler resultieren.

## 5.6 Ausblick und Relevanz der Wirkungen von Honig und Honig-analoger Zuckerlösung

Die Zahl der Diabetiker steigt weiterhin an. Die geschätzte Zahl an Erkrankungen weltweit beträgt für das Jahr 2016 über 420 Millionen Menschen [119]. Die Bereitschaft komplementärmedizinische Therapieansätze zu nutzen ist gerade bei Diabetikern groß [64, 88].

Fruktose und Glukose bewirken unterschiedliche, teils gegensätzliche, teils synergistische Effekte im menschlichen Zuckerstoffwechsel [38]. Einerseits steht Fruktose im Verdacht, Fettleibigkeit, Insulinresistenz und Diabetes mellitus zu begünstigen [74, 82, 84], beziehungsweise an deren Entstehung beteiligt zu sein. Andererseits werden positive Effekte der Fruktose auf die Glukoseverstoffwechselung und -speicherung in der Leber diskutiert [38]. Die Versuche dieser Arbeit konnten einen fruktoseabhängigen Anstieg der Glukose-, Fruktose-, Insulin- und C-Peptidkonzentration im Blut messen. Daher ist anzunehmen, dass Honige und Honiganaloga, die Fruktose enthalten, den Glukosespiegel ebenfalls erhöhen. Für differenziertere Ergebnisse wären weitere Untersuchungen mit unterschiedlichen Fruktosekonzentrationen und längerfristigen Auswirkungen von Fruktose auf den Kohlenhydratstoffwechsel von Bedeutung.

Bei dem Vergleich von nativer Rapshoniglösung mit Rapshonig-analoger Zuckerlösung wurde ein signifikant höherer Fruktosespiegel nach der Einnahme der Rapshoniglösung gemessen. Die Auswirkungen der einzelnen Honigbestandteile auf den Kohlenhydratstoffwechsel des Menschen sind unklar. Weitere Studien könnten die einzelnen Komponenten untersuchen und ihre Wirkungen aufzeigen [147].

In dieser Arbeit zeigten sich nach Einnahme der nativen Honige zu jedem Zeitpunkt der Messungen signifikant höhere C-Peptid-Konzentrationen, sowie 120 Minuten nach Einnahme des Rapshonigs ein signifikant höherer Insulinspiegel. Des Weiteren konnte nach Einnahme des Akazienhonigs im Vergleich mit der Akazienhonig-analogen Zuckerlösung ein tendenziell niedrigerer Blutglukosespiegel gemessen werden. Der erhöhte C-Peptidspiegel im Vergleich mit einem tendenziell niedrigeren Glukosespiegel des Akazienhonigs im Vergleich mit der Akazienhonig-analogen Zuckerlösung deutet auf eine mögliche insulinausschüttende Wirkung des Akazienhonigs. Aus diesem Grund sind weitere Studien sinnvoll, welche mit größerer Fallzahl und längerer Messdauer das Zusammenspiel von auf den Zuckerstoffwechsel wirkenden Honigbestandteilen genauer untersuchen.

## 6 Zusammenfassung

Ziel des ersten Teils dieser Arbeit war es, die blutglukosesenkende Wirkung von magensäureresistent-verkapseltem Gelée royale auf den menschlichen Glukosestoffwechsel von gesunden, männlichen Probanden zu untersuchen.

Die zweite Testreihe diente der Untersuchung zweier verschiedener nativer, sich im Fruktose-Glukose-Verhältnis unterscheidender, Honigsorten und deren äquivalenter Zuckerlösungen sowie deren Auswirkungen auf den menschlichen Glukose-, Fruktose-Insulin- und C-Peptidspiegel.

Es wurden jeweils 15 Probanden selektiert, randomisiert und einfachblind getestet. Diese Testpersonen erfüllten die Einschlusskriterien männliches Geschlecht, gesunder Stoffwechsel und keine gleichzeitige Medikamenteneinnahme. Das mittlere Alter lag bei 25,1 Jahren, der BMI im Mittel bei 22,73 kg/m<sup>2</sup>. Zur Selektion wurde ein standardisierter oraler Glukosetoleranztest verwendet. An diese Untersuchung schlossen sich in 1-wöchentlichen Abständen weitere Messreihen an. In der ersten und zweiten Woche erhielten die Probanden Gelée royale-Kapseln oder alternativ Milchpulver-Kapseln. In der dritten bis siebten Woche wurden Testungen mit einem Fruktosetoleranztest, nativer Raps- und Akazienhoniglösung sowie Rapshonig- und Akazienhonig-analogen Zuckerlösungen durchgeführt. Es wurden die Messparameter Blutglukose-, Insulin- und C-Peptidkonzentration in der Woche eins bis sieben und zusätzlich ab Woche drei die Fruktosekonzentration zu den Zeitpunkten nüchtern ( $t_0$ ), nach 60 Minuten ( $t_1$ ) und nach 120 Minuten ( $t_2$ ) gemessen.

Die Ergebnisse der ersten Testreihe zum Einfluss des magensäureresistent-verkapselten, lyophilisierten Gelée royales (GR) zeigten einen tendenziell stärkeren Abfall der Blutglukosekonzentration 120 Minuten nach Einnahme der GR-Kapseln ( $p_{GR120-P120}=0,072$ ), sowie eine tendenziell geringere Insulinkonzentration ( $p_{GR120-P120}=0,054$ ) nach 120 Minuten gemessen werden.

Die Untersuchung des Fruktosetoleranztests ergab einen Anstieg der Fruktose-, der Glukose-, der Insulin- und der C-Peptidkonzentration nach 60 Minuten und einen Abfall 120 Minuten nach der Einnahme von Fruktose.

Bei dem Vergleich der beiden nativen Honigsorten miteinander wurde kein signifikant messbarer Unterschied auf den Blutglukose-, den Insulin- und den C-Peptidspiegel stoffwechselgesunder Personen gemessen. Der Fruktosespiegel war 60 Minuten nach Einnahme des Akazienhonigs im Vergleich zu dem Rapshonig tendenziell höher ( $p_{RH60-AH60}=0,057$ ).

Es ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Blutglukosekonzentrationen zwischen den beiden nativen Honigen und der jeweiligen analogen Zuckerlösungen messen. Allerdings bestand ein tendenziell niedrigerer Glukosespiegel 120 Minuten nach Einnahme des Akazienhonigs im Vergleich mit der Akazienhonig-analogen Zuckerlösung ( $p_{AH120-AHAZL120}=0,059$ ).

Rapshonig zeigte verglichen mit der Rapshonig-analogen Zuckerlösung sowohl einen signifikant höheren Fruktosespiegel (\*\*  $p_{RH120-RHAZL120}=0,008$ ) als auch einen signifikant höheren Insulinspiegel 120 Minuten nach der Einnahme (\*  $p_{RH120-RHAZL120}=0,021$ ). Der C-Peptidspiegel wies sowohl nach 60 als auch nach 120 Minuten eine signifikant höhere Konzentration unter beiden Honigsorten im Vergleich zu den jeweiligen Honig-analogen Zuckerlösungen auf (\*  $p_{RH60-RHAZL60}=p=0,033$ ; \*\*\*  $p_{AH60-AHAZL60}=0,001$ ; \*\*  $p_{RH120-RHAZL120}=0,004$ ; \*  $p_{AH120-AHAZL120}=0,033$ ).

Als Fazit besteht unter gefriergetrocknetem, magensäureresistent-verkapseltem Gelée royales eine tendenzielle Senkung des Blutglukose- und Insulinspiegels. Somit könnte Gelée royale eine insulinartige Wirkung besitzen. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen vorangegangener Studien. Sofern sich die Ergebnisse dieser Arbeit in weiteren Untersuchungen bestätigen würden, könnte Gelée royale als eine medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus eingesetzt werden.

Dies war die erste Studie [147], die die Auswirkungen von verschiedenen Honigsorten und deren analogen Zuckerlösungen auf den Glukose- und Fruktosespiegel untersucht hat. Es zeigten sich Unterschiede zwischen den nativen Honigen und ihren analogen Zuckerlösungen. Die erhöhten C-Peptidspiegel zu jedem Messzeitpunkt nach Honigeinnahme im Vergleich zu den beiden Honig-analogen Zuckerlösungen, sowie der erhöhte C-Peptidspiegel im Vergleich mit einem tendenziell niedrigeren Glukosespiegel nach Einnahme des Akazienhonigs im Vergleich mit der Akazienhonig-analogen Zuckerlösung deuten auf eine mögliche insulinausschüttende Wirkung der beiden Honige hin. Daher sind weitere Studien sinnvoll, welche mit größerer Fallzahl und längerer Messdauer das Zusammenspiel verschiedener auf den Zuckerstoffwechsel wirkender Honigbestandteile genauer untersuchen.

Zudem könnten Studien mit bisher nicht untersuchten Honigbestandteilen, genauere Wirkungen der einzelnen Bestandteile auf den Fruktose-, Glukose-, Insulin- und C-Peptidspiegel untersuchen [147].

## 7 Summary

The intention of the clinical study at hand was to examine the blood glucose lowering effect of enteric coated capsules filled with lyophilized royal jelly on the human glucose metabolism in healthy male test subjects.

The second part of the study was conducted in order to analyze two native honeys varying in their glucose-fructose-ratio to compare them to honey-analogous sugar-solutions to determine their influence on human glucose-, fructose-, insulin- and c-peptide blood concentration.

15 volunteers were selected for both surveys. Participation in the experiment was randomized and participants were blind to its purpose. All 15 male test subjects complied with the inclusion criteria. They had no metabolic disorders, did not take concomitant medication, had an average age of 25.1 years and an average BMI of 22.73 kg/m<sup>2</sup>.

In order to select the participants we used a standardized oral glucose tolerance test. The preliminary assessment was followed by six trials on a weekly basis. The volunteers received enteric coated capsules either filled with lyophilized royal jelly or with milk powder in the first and second survey. In the third week up to the seventh week we examined the effects of an analogous fructose tolerance test, a rapeseed and an acacia honey solution and their two honey-analogous sugar solutions. We measured the volunteers' blood glucose, insulin and c-peptide concentration from week one until seven, and additionally their blood fructose concentration in week three to seven before ingestion ( $t_0$ ) and after 60 minutes ( $t_1$ ) and 120 minutes ( $t_2$ ).

The results of the first survey showed that after ingestion of the enteric coated capsules filled with lyophilized royal jelly the serum blood glucose and insulin concentration tend to have a bigger decline after 120 minutes than placebo ( $p_{GR120-P120}=0,072$ ;  $p_{GR120-P120}=0,054$ ).

The survey from the fructose tolerance test showed a fructose dependent increase of the fructose-, glucose-, insulin- and c-peptide concentration after 60 minutes and a decline after 120 minutes after ingestion of the fructose.

No significant differences in blood glucose-, insulin- and c-peptide concentration were measured when the two different honeys were compared on healthy individuals. Though the fructose concentration tended to be higher after taking acacia honey compared to rapeseed honey ( $p_{RH60-AH60}=0,057$ ).



There also were no significant differences in the comparison of the two native honey solutions and their honey-analogous sugar solutions in regard of the blood glucose concentration. However blood glucose concentration tended to be lower after taking acaia honey in comparison to acacia analogous sugar solution after 120 minutes ( $p_{AH120-AHAZL120}=0,059$ ).

The comparison of the native rapeseed honey solution and its honey-analogous sugar solution showed a significantly higher blood fructose concentration (\*\*  $p_{RH-RHAZL120}=0,008$ ) and a significantly higher insulin level (\*  $p_{RH120-RHAZL120}=0,021$ ) after rapeseed honey ingestion after 120 minutes. The c-peptide concentration showed a significant higher level after ingestion of native rapeseed honey and native acacia honey solution after 60 minutes as well as after 120 minutes in comparison to the two honey-analogous sugar solutions (\*  $p_{RH60-RHAZL60}=p=0,033$ ; \*\*\*  $p_{AH60-AHAZL60}=0,001$ ; \*\*  $p_{RH120-RHAZL120}=0,004$ ; \*  $p_{AH120-AHAZL120}=0,033$ ).

In conclusion we verified a decreasing trend of the lyophilized and enteric coated capsules filled with royal jelly on the serum blood glucose and insulin concentration. Therefore royal jelly could have an insulin-like activity. These results correspond to earlier studies. If the results of this work could be confirmed in further studies, royal jelly could be used in the treatment of diabetes mellitus.

This was the first study [147] examining the influences of two native honeys varying in their glucose-fructose-ratio and their honey-analogous sugar solutions on the blood glucose- and fructose level. Differences between the two native honeys and their honey-analogous sugar solutions were revealed. The higher c-peptide concentrations at every point of measurement after taking both honeys compared to their honey-analogous sugar solutions and the higher c-peptide level in comparison to the suggested lower blood glucose concentration after taking acacia honey compared to its honey-analogous sugar solution points to an insulin-like activity of both honeys. Further surveys comprising a higher participant number and longer measurement could analyze the interaction of the honey ingredients and their impact on glucose metabolism. Furthermore studies with yet unexplored honey components could analyze their influences on the serum blood glucose-, fructose-, insulin- and c-peptide levels [147].

## 8 Verzeichnisse

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

AH	Akazienhonig
AHAZL	Akazienhonig-analoge Zuckerlösung
BMI	Körpermassenindex, engl. Body-Mass-Index
CP	C-Peptid
Dextro® O.G.-T.	oraler Glukosetoleranztest der Firma Roche
df	Freiheitsgrad
dl	Deziliter
Fru	Fruktose
g	Gramm
GI	Glykämischer Index
Glu	Glukose
GLUT2	Hexosetransporter Typ 2
GLUT5	Fruktosetransporter Typ 5
GR	Gelée royale
h	Stunde
HbA1c	Glykohämoglobin, glykiertes Hämoglobin
HDL	Lipoprotein großer Dichte, engl. high density lipoprotein
In	Insulin
INKA-h	Inventar zur Messung der negativen körperlichen Affektivität (-habituell)
kg	Kilogramm
LDL	Lipoprotein niederer Dichte, engl. low density lipoprotein
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
n	Anzahl
ng	Nanogramm
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
F-oGTT	oraler Glukosetoleranztest mit 7,5 g Fruktose versetzt
P	Placebo
<i>p</i>	<i>p</i> -Wert, Irrtumswahrscheinlichkeit

RH	Rapshonig
RHAZL	Rapshonig-analoge Zuckerlösung
S.E.M.	Standardfehler des Mittelwertes, engl. standard error of the mean
SPSS	Programm zur Datenauswertung, engl. statistical packages for the social sciences
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
$t_0, t_1, t_2$	Messzeitpunkt nüchtern; nach 60 Minuten; 120 Minuten

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

4.1	Glukosespiegel Vergleich von Placebo und Gelée royale .....	S. 18
4.2	Insulinspiegel Vergleich von Placebo und Gelée royale .....	S. 20
4.3	C-Peptidspiegel Vergleich von Placebo und Gelée royale .....	S. 22
4.4	Fruktose- und Glukosespiegel nach Verzehr von Fruktoselösung .....	S. 23
4.5.1	Veränderung der Glukosespiegel .....	S. 25
4.5.2	Veränderung der Fruktosespiegel .....	S. 28
4.5.3	Veränderung der Insulinspiegel .....	S. 30
4.5.4	Veränderung der C-Peptidspiegel .....	S. 32

### 8.3 Tabellenverzeichnis

4.2	Vergleich der Insulinspiegel nach der Einnahme von Dextro O.G-T. und Placebo mit Dextro O.G-T. und Gelée royale nach 120 Minuten	S. 21
4.5.2.1	Vergleich der Fruktosespiegel nach der Einnahme der Testsubstanzen Rapshonig, Rapshonig-analoge Zuckerlösung, Akazienhonig und Akazienhonig-analoge Zuckerlösung .....	S. 27
4.5.2.2	Vergleich der Fruktosespiegel nach der Einnahme von Rapshonig oder der Rapshonig-analogen Zuckerlösung nach 120 Minuten .....	S. 29
4.5.3	Vergleich der Insulinspiegel nach der Einnahme von Rapshonig oder der Rapshonig-analogen Zuckerlösung nach 120 Minuten .....	S. 31
4.5.4.1	Vergleich der C-Peptidspiegel nach der Einnahme von Rapshonig oder der Rapshonig-analogen Zuckerlösung nach 60 Minuten .....	S. 34
4.5.4.2	Vergleich der C-Peptidspiegel nach der Einnahme von Akazienhonig oder der Akazienhonig-analogen Zuckerlösung nach 60 Minuten .....	S. 35
4.5.4.3	Vergleich der C-Peptidspiegel nach der Einnahme von Rapshonig oder der Rapshonig-analogen Zuckerlösung nach 120 Minuten .....	S. 36
4.5.4.4	Vergleich der C-Peptidspiegel nach der Einnahme von Akazienhonig oder der Akazienhonig-analogen Zuckerlösung nach 120 Minuten .....	S. 37

## 9 Literaturverzeichnis

- [1] Bogdanov S, Gallmann P, Stangaciu S, Cherbuliez T. Bienenprodukte und Gesundheit. ALP forum. 2006;(41):1–52.
- [2] Die Bibel oder die ganze Heilige Schrift des Alten Testaments nach der Übersetzung Martin Luthers. Württembergische Bibelanstalt; Stuttgart 1967.
- [3] Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernández-López J, Pérez-Alvarez JA. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. J Food Sci. 2008;73(9):117–124.
- [4] Mato I, Huidobro JF, Simal-Lozano J, Sancho MT. Significance of nonaromatic organic acids in honey. J Food Prot. 2003;66(12):2371–2376.
- [5] Schramm DD, Karim M, Schrader HR, Holt RR, Cardetti M, Keen CL. Honey with high levels of antioxidants can provide protection to healthy human subjects. J Agric Food Chem. 2003;51(6):1732–1735.
- [6] Frankel S, Robinson G, Berenbaum M. Antioxidant capacity and correlated characteristics of 14 unifloral honeys. J Apic Res. 1998;37(1):27–31.
- [7] Gheldof N, Wang XH, Engeseth NJ. Identification and quantification of antioxidant components of honeys from various floral sources. J Agric Food Chem. 2002;50(21):5870–5877.
- [8] Gheldof N, Wang XH, Engeseth NJ. Buckwheat honey increases serum antioxidant capacity in humans. J Agric Food Chem. 2003;51(5):1500–1505.
- [9] Al-Waili NS. Effects of daily consumption of honey solution on hematological indices and blood levels of minerals and enzymes in normal individuals. J Med Food. 2003;6(2):135–140.
- [10] Gómez-Caravaca AM, Gómez-Romero M, Arráez-Román D, Segura-Carretero A, Fernández-Gutiérrez A. Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. J Pharm Biomed Anal. 2006;41(4):1220–1234.
- [11] Hegazi AG, Abd El-Hady FK. Influence of Honey on the Suppression of Human Low Density Lipoprotein (LDL) Peroxidation (In vitro). Evid Based Complement Alternat Med. 2009;6(1):113–121.
- [12] Alvarez-Suarez JM, Giampieri F, González-Paramás AM, Damiani E, Astolfi P, Martinez-Sanchez G, et al. Phenolics from monofloral honeys protect human erythrocyte membranes against oxidative damage. Food Chem Toxicol. 2012;50(5):1508–1516.
- [13] Khanal B, Baliga M, Uppal N. Effect of topical honey on limitation of radiation-induced oral mucositis: an intervention study. Int J Oral Maxillofac Surg. 2010;39(12):1181–1185.

- 
- [14] Pichichero E, Cicconi R, Mattei M, Muzi MG, Canini A. Acacia honey and chrysin reduce proliferation of melanoma cells through alterations in cell cycle progression. *Int J Oncol.* 2010;37(4):973–981.
- [15] Wang XH, Andrae L, Engeseth NJ. Antimutagenic effect of various honeys and sugars against Trp-p-1. *J Agric Food Chem.* 2002;50(23):6923–6928.
- [16] Orsolic N, Knezevic A, Sver L, Terzic S, Hackenberger BK, Basic I. Influence of honey bee products on transplantable murine tumours. *Vet Comp Oncol.* 2003;1(4):216–226.
- [17] Ali AT, al Swayeh OA, al Humayyd MS, Mustafa AA, al Rashed RS, al Tuwaijiri AS. Natural honey prevents ischaemia-reperfusion-induced gastric mucosal lesions and increased vascular permeability in rats. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997;9(11):1101–1107.
- [18] al Swayeh OA, Ali AT. Effect of ablation of capsaicin-sensitive neurons on gastric protection by honey and sucralfate. *Hepatogastroenterology.* 1998;45(19):297–302.
- [19] Watanabe K, Rahmasari R, Matsunaga A, Haruyama T, Kobayashi N. Anti-influenza viral effects of honey in vitro: potent high activity of manuka honey. *Arch Med Res.* 2014;45(5):359–365.
- [20] Kaul TN, Middleton E Jr, Ogra PL. Antiviral effect of flavonoids on human viruses. *J Med Virol.* 1985;15(1):71–79.
- [21] Shenoy VP, Ballal M, Shivananda P, Bairy I. Honey as an antimicrobial agent against pseudomonas aeruginosa isolated from infected wounds. *J Glob Infect Dis.* 2012;4(2):102–105.
- [22] Eteraf-Oskouei T, Najafi M. Traditional and modern uses of natural honey in human diseases: a review. *Iran J Basic Med Sci.* 2013;16(6):731–742.
- [23] Wasfi R, Elkhatib WF, Khairalla AS. Effects of Selected Egyptian Honeys on the Cellular Ultrastructure and the Gene Expression Profile of Escherichia coli. *PLoS One.* 2016;11(3):0150984.
- [24] Iftikhar F, Arshad M, Rasheed F, Amraiz D, Anwar P, Gulfranz M. Effects of acacia honey on wound healing in various rat models. *Phytother Res.* 2010;24(4):583–586.
- [25] Goharshenasan P, Amini S, Atria A, Abtahi H, Khorasani G. Topical Application of Honey on Surgical Wounds: A Randomized Clinical Trial. *Forsch Komplementmed.* 2016;23(1):12–15.
- [26] Simon A, Sofka K, Wieszniewsky G, Blaser G. Antibacterial honey (Medihoney) for wound care of immunocompromised pediatric oncology patients. *GMS Krankenhhyg Interdiszip.* 2006;1(1):Doc18.

- [27] Robson V, Dodd S, Thomas S. Standardized antibacterial honey (Medihoney) with standard therapy in wound care: randomized clinical trial. *J Adv Nurs*. 2009;65(3):565–575.
- [28] Knipping S, Grünewald B, Hirt R. Erste Erfahrungen mit medizinischem Honig in der Wundbehandlung im Kopf-Hals-Bereich. *HNO*. 2012;60(9):830–836.
- [29] Al-Waili NS. Natural honey lowers plasma glucose, C-reactive protein, homocysteine, and blood lipids in healthy, diabetic, and hyperlipidemic subjects: comparison with dextrose and sucrose. *J Med Food*. 2004;7(1):100–107.
- [30] Yaghoobi N, Al-Waili N, Ghayour-Mobarhan M, Parizadeh SMR, Abasalti Z, Yaghoobi Z, et al. Natural honey and cardiovascular risk factors; effects on blood glucose, cholesterol, triacylglycerole, CRP, and body weight compared with sucrose. *ScientificWorldJournal*. 2008;8:463–469.
- [31] Bahrami M, Ataie-Jafari A, Hosseini S, Foruzanfar MH, Rahmani M, Pajouhi M. Effects of natural honey consumption in diabetic patients: an 8-week randomized clinical trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2009;60(7):618–626.
- [32] Abdulrhman MM, El-Hefnawy MH, Aly RH, Shatla RH, Mamdouh RM, Mahmoud DM, et al. Metabolic Effects of Honey in Type 1 Diabetes Mellitus: A Randomized Crossover Pilot Study. *Journal of Medicinal Food*. 2013;16(1):66-72.
- [33] Majid M, Younis MA, Naveed AK, Shah MU, Azeem Z, Tirmizi SH. Effects of natural honey on blood glucose and lipid profile in young healthy Pakistani males. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2013;25(3-4):44–47.
- [34] Frank R. Honig köstlich und gesund. Eugen Ulmer KG; Stuttgart 2005.
- [35] Wright EM, Martín MG, Turk E. Intestinal absorption in health and disease—sugars. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17(6):943–956.
- [36] Shi X, Schedl HP, Summers RM, Lambert GP, Chang RT, Xia T, et al. Fructose transport mechanisms in humans. *Gastroenterology*. 1997;113(4):1171–1179.
- [37] Dornas WC, de Lima WG, Pedrosa ML, Silva ME. Health Implications of High-Fructose Intake and Current Research. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2015;6(6):729–737.
- [38] Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MSA. Fructose might contribute to the hypoglycemic effect of honey. *Molecules*. 2012;17(2):1900–1915.
- [39] Bantle JP. Is fructose the optimal low glycemic index sweetener? *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme*. 2006;11:83–91.
- [40] Rumessen JJ. Fructose and related food carbohydrates: sources, intake, absorption, and clinical implications. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1992;27(10):819–828.



- 
- [41] Riby JE, Fujisawa T, Kretchmer N. Fructose absorption. *Am J Clin Nutr.* 1993;58(5 Suppl):748–753.
  - [42] Ischayek JI, Kern M. US honeys varying in glucose and fructose content elicit similar glycemic indexes. *J Am Diet Assoc.* 2006;106(8):1260–1262.
  - [43] Jones HF, Butler RN, Brooks DA. Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;300(2):202–206.
  - [44] Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr.* 1993;58(5 Suppl):754–765.
  - [45] Henry RR, Crapo PA, Thorburn AW. Current issues in fructose metabolism. *Annu Rev Nutr.* 1991;11:21–39.
  - [46] de Rougemont A, Normand S, Nazare JA, Skilton MR, Sothier M, Vinoy S, et al. Beneficial effects of a 5-week low-glycaemic index regimen on weight control and cardiovascular risk factors in overweight non-diabetic subjects. *Br J Nutr.* 2007;98(6):1288–1298.
  - [47] Jenkins DJA, Kendall CWC, Augustin LSA, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A, et al. Glycemic index: overview of implications in health and disease. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):266–273.
  - [48] Foster-Powell K, Holt SHA, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):5–56.
  - [49] Wolever TM, Miller JB. Sugars and blood glucose control. *Am J Clin Nutr.* 1995;62(1 Suppl):212–221.
  - [50] Wolever TMS, Mehling C. Long-term effect of varying the source or amount of dietary carbohydrate on postprandial plasma glucose, insulin, triacylglycerol, and free fatty acid concentrations in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(3):612–621.
  - [51] Crapo PA, Scarlett JA, Kolterman OG, Sanders LR, Hofeldt FD, Olefsky JM. The effects of oral fructose, sucrose, and glucose in subjects with reactive hypoglycemia. *Diabetes Care.* 1982;5(5):512–517.
  - [52] Ionescu-Tîrgoviste C, Popa E, Sîntu E, Mihalache N, Cheta D, Mincu I. Blood glucose and plasma insulin responses to various carbohydrates in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1983;24(2):80–84.
  - [53] Bornet F, Haardt MJ, Costagliola D, Blayo A, Slama G. Sucrose or honey at breakfast have no additional acute hyperglycaemic effect over an isoglucidic amount of bread in type 2 diabetic patients. *Diabetologia.* 1985;28(4):213–217.

- 
- [54] Samanta A, Burden AC, Jones GR. Plasma glucose responses to glucose, sucrose, and honey in patients with diabetes mellitus: an analysis of glycaemic and peak incremental indices. *Diabet Med.* 1985;2(5):371–373.
- [55] Katsilambros NL, Philippides P, Touliatou A, Georgakopoulos K, Kofotzouli L, Frangaki D, et al. Metabolic effects of honey (alone or combined with other foods) in type II diabetics. *Acta Diabetol Lat.* 1988;25(3):197–203.
- [56] Al-Waili N. Intrapulmonary administration of natural honey solution, hyperosmolar dextrose or hypoosmolar distill water to normal individuals and to patients with type-2 diabetes mellitus or hypertension: their effects on blood glucose level, plasma insulin and C-peptide, blood pressure and peaked expiratory flow rate. *Eur J Med Res.* 2003;8(7):295–303.
- [57] Agrawal OP, Pachauri A, Yadav H, Urmila J, Goswamy HM, Chapperwal A, et al. Subjects with impaired glucose tolerance exhibit a high degree of tolerance to honey. *J Med Food.* 2007;10(3):473–478.
- [58] Ahmad A, Azim MK, Mesaik MA, Khan RA. Natural honey modulates physiological glycemic response compared to simulated honey and D-glucose. *J Food Sci.* 2008;73(7):165–167.
- [59] Nazir L, Samad F, Haroon W, Kidwai SS, Siddiqi S, Zehravi M. Comparison of glycaemic response to honey and glucose in type 2 diabetes. *J Pak Med Assoc.* 2014;64(1):69–71.
- [60] Abdulrhman M, El-Hefnawy M, Hussein R, El-Goud AA. The glycemic and peak incremental indices of honey, sucrose and glucose in patients with type 1 diabetes mellitus: effects on C-peptide level-a pilot study. *Acta Diabetol.* 2011;48(2):89–94.
- [61] Abdulrhman M, El Hefnawy M, Ali R, Abdel Hamid I, Abou El-Goud A, Refai D. Effects of honey, sucrose and glucose on blood glucose and C-peptide in patients with type 1 diabetes mellitus. *Complement Ther Clin Pract.* 2013;19(1):15–19.
- [62] Münstedt K, Sheybani B, Hauenschild A, Brüggmann D, Bretzel RG, Winter D. Effects of basswood honey, honey-comparable glucose-fructose solution, and oral glucose tolerance test solution on serum insulin, glucose, and C-peptide concentrations in healthy subjects. *J Med Food.* 2008;11(3):424–428.
- [63] Raatz SK, Johnson LK, Picklo MJ. Consumption of Honey, Sucrose, and High-Fructose Corn Syrup Produces Similar Metabolic Effects in Glucose-Tolerant and -Intolerant Individuals. *J Nutr.* 2015;145(10):2265–2272.
- [64] Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MSA. Honey - A Novel Antidiabetic Agent. *Int J Biol Sci.* 2012;8(6):913–934.

- [65] Akhtar MS, Khan MS. Glycaemic responses to three different honeys given to normal and alloxan-diabetic rabbits. *J Pak Med Assoc.* 1989;39(4):107–113.
- [66] Kreider RB, Earnest CP, Lundberg J, Rasmussen C, Greenwood M, Cowan P, et al. Effects of ingesting protein with various forms of carbohydrate following resistance-exercise on substrate availability and markers of anabolism, catabolism, and immunity. *J Int Soc Sports Nutr.* 2007;4(18):1–11.
- [67] Shambaugh P, Worthington V, Herbert JH. Differential effects of honey, sucrose, and fructose on blood sugar levels. *J Manipulative Physiol Ther.* 1990;13(6):322–325.
- [68] Moore MC, Cherrington AD, Mann SL, Davis SN. Acute fructose administration decreases the glycemic response to an oral glucose tolerance test in normal adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(12):4515–4519.
- [69] Moore MC, Davis SN, Mann SL, Cherrington AD. Acute fructose administration improves oral glucose tolerance in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(11):1882–1887.
- [70] Bantle JP, Swanson JE, Thomas W, Laine DC. Metabolic effects of dietary fructose in diabetic subjects. *Diabetes Care.* 1992;15(11):1468–1476.
- [71] Swanson JE, Laine DC, Thomas W, Bantle JP. Metabolic effects of dietary fructose in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 1992;55(4):851–856.
- [72] Bantle JP, Raatz SK, Thomas W, Georgopoulos A. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(5):1128–1134.
- [73] Jameel F, Phang M, Wood LG, Garg ML. Acute effects of feeding fructose, glucose and sucrose on blood lipid levels and systemic inflammation. *Lipids Health Dis.* 2014;13:195.
- [74] Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab (Lond).* 2005;2(1):5.
- [75] Petersen KF, Laurent D, Yu C, Cline GW, Shulman GI. Stimulating effects of low-dose fructose on insulin-stimulated hepatic glycogen synthesis in humans. *Diabetes.* 2001;50(6):1263–1268.
- [76] Magnusson I, Rothman DL, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance study. *J Clin Invest.* 1992;90(4):1323–1327.
- [77] Heden TD, Liu Y, Park YM, Nyhoff LM, Winn NC, Kanaley JA. Moderate amounts of fructose- or glucose-sweetened beverages do not differentially alter metabolic health in male and female adolescents. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2014;100(3):796–805.

- 
- [78] Ushijima K, Riby JE, Fujisawa T, Kretchmer N. Absorption of fructose by isolated small intestine of rats is via a specific saturable carrier in the absence of glucose and by the disaccharidase-related transport system in the presence of glucose. *J Nutr.* 1995;125(8):2156–2164.
- [79] Vaisman N, Niv E, Izkhakov Y. Catalytic amounts of fructose may improve glucose tolerance in subjects with uncontrolled non-insulin-dependent diabetes. *Clin Nutr.* 2006;25(4):617–621.
- [80] Phillips JW, Berry MN. Long-term maintenance of low concentrations of fructose for the study of hepatic glucose phosphorylation. *Biochem J.* 1999;337:497–501.
- [81] Watford M. Small amounts of dietary fructose dramatically increase hepatic glucose uptake through a novel mechanism of glucokinase activation. *Nutr Rev.* 2002;60(8):253–257.
- [82] Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, Lee V, Lam HD, Nunez MV, et al. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(6):1144–1154.
- [83] Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest.* 2009;119(5):1322–1334.
- [84] Schaefer EJ, Gleason JA, Dansinger ML. Dietary fructose and glucose differentially affect lipid and glucose homeostasis. *J Nutr.* 2009;139(6):1257-1262.
- [85] National Center for Complementary & Integrative Health. Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's in a Name?. 2008,updated 2015;D347:1–5.
- [86] Eardley S, Bishop FL, Prescott P, Cardini F, Brinkhaus B, Santos-Rey K, et al. A systematic literature review of complementary and alternative medicine prevalence in EU. *Forsch Komplementmed.* 2012;19(2 Suppl):18–28.
- [87] Frass M, Strassl RP, Friehs H, Müllner M, Kundi M, Kaye AD. Use and acceptance of complementary and alternative medicine among the general population and medical personnel: a systematic review. *Ochsner J.* 2012;12(1):45–56.
- [88] Medagama AB. The glycaemic outcomes of Cinnamon, a review of the experimental evidence and clinical trials. *Nutr J.* 2015;14:108.

- 
- [89] Garrow D, Egede LE. Association between complementary and alternative medicine use, preventive care practices, and use of conventional medical services among adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(1):15–19.
- [90] Fabian E, Töschler S, Elmadfa I, Pieber TR. Use of complementary and alternative medicine supplements in patients with diabetes mellitus. *Ann Nutr Metab*. 2011;58(2):101–108.
- [91] Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3215–3218.
- [92] Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, et al. Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA<sub>1c</sub>, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(5):340–344.
- [93] Lu T, Sheng H, Wu J, Cheng Y, Zhu J, Chen Y. Cinnamon extract improves fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin level in Chinese patients with type 2 diabetes. *Nutr Res*. 2012;32(6):408–412.
- [94] Anderson RA, Zhan Z, Luo R, Guo X, Guo Q, Zhou J, et al. Cinnamon extract lowers glucose, insulin and cholesterol in people with elevated serum glucose. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2015;(in press):1–5.
- [95] Solomon TPJ, Blannin AK. Effects of short-term cinnamon ingestion on in vivo glucose tolerance. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(6):895–901.
- [96] Solomon TPJ, Blannin AK. Changes in glucose tolerance and insulin sensitivity following 2 weeks of daily cinnamon ingestion in healthy humans. *Eur J Appl Physiol*. 2009;105(6):969–976.
- [97] Crawford P. Effectiveness of cinnamon for lowering hemoglobin A1C in patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *J Am Board Fam Med*. 2009;22(5):507–512.
- [98] Akilen R, Tsiami A, Devendra D, Robinson N. Glycated haemoglobin and blood pressure-lowering effect of cinnamon in multi-ethnic Type 2 diabetic patients in the UK: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Diabet Med*. 2010;27(10):1159–1167.
- [99] Altschuler JA, Casella SJ, MacKenzie TA, Curtis KM. The effect of cinnamon on A1C among adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(4):813–816.
- [100] Suppapitiporn S, Kanpaksi N, Suppapitiporn S. The effect of cinnamon cassia powder in type 2 diabetes mellitus. *J Med Assoc Thai*. 2006;89(3 Suppl):200–205.

- [101] Vanschoonbeek K, Thomassen BJW, Senden JM, Wodzig WKWH, van Loon LJC. Cinnamon supplementation does not improve glycemic control in postmenopausal type 2 diabetes patients. *J Nutr.* 2006;136(4):977–980.
- [102] Blevins SM, Leyva MJ, Brown J, Wright J, Scofield RH, Aston CE. Effect of cinnamon on glucose and lipid levels in non insulin-dependent type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(9):2236–2237.
- [103] Leach MJ, Kumar S. Cinnamon for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD007170.
- [104] Bordia A, Verma SK, Srivastava KC. Effect of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) and fenugreek (*Trigonella foenumgraecum* L.) on blood lipids, blood sugar and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1997;56(5):379–384.
- [105] Lu Fr, Shen L, Qin Y, Gao L, Li H, Dai Y. Clinical observation on trigonella foenum-graecum L. total saponins in combination with sulfonylureas in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Chin J Integr Med.* 2008;14(1):56–60.
- [106] Kassaian N, Azadbakht L, Forghani B, Amini M. Effect of fenugreek seeds on blood glucose and lipid profiles in type 2 diabetic patients. *Int J Vitam Nutr Res.* 2009;79(1):34–39.
- [107] Sharma RD, Raghuram TC, Rao NS. Effect of fenugreek seeds on blood glucose and serum lipids in type I diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 1990;44(4):301-306.
- [108] Madar Z, Abel R, Samish S, Arad J. Glucose-lowering effect of fenugreek in non-insulin dependent diabetics. *Eur J Clin Nutr.* 1988;42(1):51–54.
- [109] Neelakantan N, Narayanan M, de Souza RJ, van Dam RM. Effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) intake on glycemia: a meta-analysis of clinical trials. *Nutr J.* 2014;13:7.
- [110] Arablou T, Aryaeian N, Valizadeh M, Sharifi F, Hosseini A, Djalali M. The effect of ginger consumption on glycemic status, lipid profile and some inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65(4):515–520.
- [111] Mozaffari-Khosravi H, Talaei B, Jalali BA, Najarzadeh A, Mozayan MR. The effect of ginger powder supplementation on insulin resistance and glycemic indices in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Complement Ther Med.* 2014;22(1):9–16.
- [112] Shidfar F, Rajab A, Rahideh T, Khandouzi N, Hosseini S, Shidfar S. The effect of ginger (*Zingiber officinale*) on glycemic markers in patients with type 2 diabetes. *J Complement Integr Med.* 2015;12(2):165–170.

- 
- [113] Mahluji S, Attari VE, Mobasser M, Payahoo L, Ostadrahimi A, Golzari SEJ. Effects of ginger (*Zingiber officinale*) on plasma glucose level, HbA1c and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Food Sci Nutr*. 2013;64(6):682–686.
- [114] Marles RJ, Farnsworth NR. Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine*. 1995;2(2):137–189.
- [115] Medagama AB. *Salacia reticulata* (Kothala himbutu) revisited; a missed opportunity to treat diabetes and obesity?. *Nutr J*. 2015;14:21.
- [116] Oubré AY, Carlson TJ, King SR, Reaven GM. From plant to patient: an ethnomedical approach to the identification of new drugs for the treatment of NIDDM. *Diabetologia*. 1997;40(5):614–617.
- [117] Vuksan V, Sievenpiper JL. Herbal remedies in the management of diabetes: lessons learned from the study of ginseng. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005;15(3):149–160.
- [118] Medagama AB, Bandara R. The use of complementary and alternative medicines (CAMs) in the treatment of diabetes mellitus: is continued use safe and effective?. *Nutr J*. 2014;13:102.
- [119] World Health Organization. Global report on diabetes. 2016;p. 1–88.
- [120] Vincent C, Furnham A. Why do patients turn to complementary medicine? An empirical study. *Br J Clin Psychol*. 1996;35(1):37–48.
- [121] Bhalerao MS, Bolshete PM, Swar BD, Bangera TA, Kolhe VR, Tambe MJ, et al. Use of and satisfaction with complementary and alternative medicine in four chronic diseases: a cross-sectional study from India. *Natl Med J India*. 2013;26(2):75–78.
- [122] Akilen R, Pimlott Z, Tsiami A, Robinson N. The use of complementary and alternative medicine by individuals with features of metabolic syndrome. *J Integr Med*. 2014;12(3):171–174.
- [123] Hashempur MH, Heydari M, Mosavat SH, Heydari ST, Shams M. Complementary and alternative medicine use in Iranian patients with diabetes mellitus. *J Integr Med*. 2015;13(5):319–325.
- [124] Kohno K, Okamoto I, Sano O, Arai N, Iwaki K, Ikeda M, et al. Royal jelly inhibits the production of proinflammatory cytokines by activated macrophages. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2004;68(1):138–145.
- [125] Popescu O, Mărghită LA, Dezmirean D. A study about physicochemical composition of fresh and lyophilized royal jelly. *Scientific Papers Animal Science and Biotechnologies*. 2008;41(2):328–332.

- [126] Townsend GF, Lucas CC. The chemical nature of royal jelly. *Biochem J.* 1940;34(8-9):1155–1162.
- [127] Sabatini AG, Marcazzan GL, Caboni MF, Bogdanov S, de Almeida-Muradian LB. Quality and standardisation of Royal Jelly. *J ApiProduct ApiMedical Sci.* 2009;1(1):16–21.
- [128] Kramer KJ, Tager HS, Childs CN, Speirs RD. Insulin-like hypoglycemic and immunological activities in honeybee royal jelly. *J Insect Physiol.* 1977;23(2):293–295.
- [129] Guo H, Saiga A, Sato M, Miyazawa I, Shibata M, Takahata Y, et al. Royal jelly supplementation improves lipoprotein metabolism in humans. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2007;53(4):345–348.
- [130] Hidaka S, Okamoto Y, Uchiyama S, Nakatsuma A, Hashimoto K, Ohnishi ST, et al. Royal jelly prevents osteoporosis in rats: beneficial effects in ovariectomy model and in bone tissue culture model. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2006;3(3):339–348.
- [131] Narita Y, Nomura J, Ohta S, Inoh Y, Suzuki KM, Araki Y, et al. Royal jelly stimulates bone formation: physiologic and nutrigenomic studies with mice and cell lines. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2006;70(10):2508–2514.
- [132] Morita H, Ikeda T, Kajita K, Fujioka K, Mori I, Okada H, et al. Effect of royal jelly ingestion for six months on healthy volunteers. *Nutr J.* 2012;11:77.
- [133] Fujii A, Kobayashi S, Kuboyama N, Furukawa Y, Kaneko Y, Ishihama S, et al. Augmentation of wound healing by royal jelly (RJ) in streptozotocin-diabetic rats. *Jpn J Pharmacol.* 1990;53(3):331–337.
- [134] Kim J, Kim Y, Yun H, Park H, Kim SY, Lee KG, et al. Royal jelly enhances migration of human dermal fibroblasts and alters the levels of cholesterol and sphinganine in an in vitro wound healing model. *Nutr Res Pract.* 2010;4(5):362–368.
- [135] Zamami Y, Takatori S, Goda M, Koyama T, Iwatani Y, Jin X, et al. Royal jelly ameliorates insulin resistance in fructose-drinking rats. *Biol Pharm Bull.* 2008;31(11):2103–2107.
- [136] Münstedt K, Bargello M, Hauenschild A. Royal jelly reduces the serum glucose levels in healthy subjects. *J Med Food.* 2009;12(5):1170–1172.
- [137] Pourmoradian S, Mahdavi R, Mobasser M, Faramarzi E, Mobasser M. Effects of royal jelly supplementation on glycemic control and oxidative stress factors in type 2 diabetic female: a randomized clinical trial. *Chin J Integr Med.* 2014;20(5):347–352.



- 
- [138] Münstedt K, Böhme M, Hrgovic I, Hauenschild A. An approach to the application of Royal Jelly: Encapsulation of lyophilized Royal Jelly and its effect on glucose metabolism in humans. *J ApiProduct ApiMedical Sci.* 2010;2(1):29-30.
- [139] Lale SV, Goyal M, Bansal AK. Development of lyophilization cycle and effect of excipients on the stability of catalase during lyophilization. *Int J Pharm Investig.* 2011;1(4):214–221.
- [140] Spoerke N, Zink K, Cho SD, Differding J, Muller P, Karahan A, et al. Lyophilized plasma for resuscitation in a swine model of severe injury. *Arch Surg.* 2009;144(9):829–834.
- [141] Gökmen V, Serpen A, Morales FJ. Determination of furosine in thermally processed foods by hydrophilic interaction liquid chromatography. *J AOAC Int.* 2009;92(5):1460–1463.
- [142] Marconi E, Caboni MF, Messia MC, Panfili G. Furosine: a suitable marker for assessing the freshness of royal jelly. *Journal of agricultural and food chemistry.* 2002;50(10):2825–2829.
- [143] Messia MC, Caboni MF, Marconi E. Storage stability assessment of freeze-dried royal jelly by furosine determination. *J Agric Food Chem.* 2005;53(11):4440–4443.
- [144] Nascimento AP, Moraes LAR, Ferreira NU, Moreno GdP, Uahib FGM, Barizon EA, et al. The Lyophilization Process Maintains the Chemical and Biological Characteristics of Royal Jelly. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2015;2015:1–5.
- [145] Kayashima Y, Yamanashi K, Sato A, Kumazawa S, Yamakawa-Kobayashi K. Freeze-dried royal jelly maintains its developmental and physiological bioactivity in *Drosophila melanogaster*. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2012;76(11):2107-2111.
- [146] Khoshpey B, Djazayeri S, Amiri F, Malek M, Hosseini AF, Hosseini S, et al. Effect of Royal Jelly Intake on Serum Glucose, Apolipoprotein A-I (ApoA-I), Apolipoprotein B (ApoB) and ApoB/ApoA-I Ratios in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial Study. *Can J Diabetes.* 2016;(in press):1–5.
- [147] Münstedt K, Böhme M, Hauenschild A, Hrgovic I. Consumption of rapeseed honey leads to higher serum fructose levels compared with analogue glucose/fructose solutions. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(1):77–80.

- 
- [148] Burant CF, Takeda J, Brot-Laroche E, Bell GI, Davidson NO. Fructose transporter in human spermatozoa and small intestine is GLUT5. *J Biol Chem.* 1992;267(21):14523–14526.
  - [149] Douard V, Ferraris RP. Regulation of the fructose transporter GLUT5 in health and disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295(2):227–237.
  - [150] Jiang L, Ferraris RP. Developmental reprogramming of rat GLUT-5 requires de novo mRNA and protein synthesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280(1):113–120.
  - [151] Curry DL, Curry KP, Gomez M. Fructose potentiation of insulin secretion. *Endocrinology.* 1972;91(6):1493–1498.
  - [152] Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, Herold KC, Jansa LD, Kolb H, et al. C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function: report of an ADA workshop, 21-22 October 2001. *Diabetes.* 2004;53(1):250–264.
  - [153] Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Measures of beta-cell function during the oral glucose tolerance test, liquid mixed-meal test, and hyperglycemic clamp test. *J Pediatr.* 2008;152(5):618–621.
  - [154] Chan AY, Swaminathan R, Cockram CS. Effectiveness of sodium fluoride as a preservative of glucose in blood. *Clin Chem.* 1989;35(2):315–317.

## 10 Anhang

### 10.1 Anhang 1: Ethikvotum

*Dr. K. L. Schmidt*

**JUSTUS-LIEBIG**  
**UNIVERSITÄT**  
**GIESSEN**



Ethik-Kommission, Gaffkystr. 11c, D-35385 Gießen

Prof. Dr. K. Münstedt  
Frauenklinik  
Klinikstr. 32  
35385 Gießen

**FACHBEREICH 11**  
**MEDIZIN**



**ETHIK-KOMMISSION**  
**am Fachbereich Medizin**  
**Vorsitz: Prof. Dr. K.L. Schmidt**

Gaffkystr. 11c  
D-35385 Gießen  
Tel.: (0641)99-42470 / 47660  
ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, 27. Januar 2009  
Dr. Kr./erb

AZ.: 04/09

**Titel:** Einfluss von Honig auf die Blutglukose- und Blutfruktosespiegel.

**Sitzung am 15.01.2009**

Sehr geehrte(r) Antragsteller/Antragstellerin,

wir bedanken uns für die Vorstellung Ihres Forschungsprojektes. Im Folgenden erhalten Sie das Votum der Gießener Ethik-Kommission zur oben genannten Studie:

Es handelt sich um eine Erstbegutachtung für den Leiter der Klinischen Prüfung (LKP)

Es handelt sich um eine Anschlussbegutachtung

Eingesandte Unterlagen:

- ☒ Formalisierter Antrag
- ☒ Ausführliche Darstellung des Vorhabens (Studienprotokoll)
- ☒ Patienten-/Probandeninformation und -Einwilligungserklärung
- ☒ SAM (Self-Assessment Manekin)
- ☒ Abteilungsleiterhaftpflicht

Der Antrag wurde unter ethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und rechtlichen Gesichtspunkten geprüft. Soweit betreffend, wurde **das auf Seite 2 wiedergegebene Protokoll** unter Berücksichtigung des Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community (ICH-GCP) erstellt. Es bezieht sich auf die vorgelegte Fassung des Antrags.

Forderungen der Ethik-Kommission, soweit darin aufgeführt, wurden inzwischen erfüllt.

Sie stimmt dem Vorhaben zu.

Sie stimmt dem Vorhaben unter Auflagen zu (siehe S. 2).

Sie stimmt dem Vorhaben nicht zu (siehe S. 2).

Die Ethik-Kommission erwartet, daß ihr bis 3.1.2010 ohne Aufforderung ein kurzer Bericht auf beigefügtem (roten) Formblatt übermittelt wird. Er soll mitteilen, ob das Ziel der Studie erreicht wurde, ob ethische, medizinisch-wissenschaftliche oder rechtliche Probleme aufgetreten sind, und ob das Ergebnis publiziert ist/wird. Unabhängig davon ist die Ethik-Kommission über alle Änderungen des Prüfplans zu unterrichten. Ihr sind alle schweren unerwünschten Wirkungen mitzuteilen, soweit sie im Bereich der Zuständigkeit dieser Ethik-Kommission aufgetreten sind. Bei überregionalen Studien sind sie auch dem LKP mitzuteilen.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethik-Kommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

**Auszug aus dem Protokoll der Kommissionsitzung vom 15.01.2009:**

Prof. Münstedt trägt vor. Frühere Untersuchungen von Prof. Münstedt und seiner Arbeitsgruppe, die auch von unserer Ethik-Kommission positiv begutachtet wurden (AZ 06/06) haben (wie auch Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen) gezeigt, dass Honig den Blutzuckerspiegel weniger beeinflusst als Zucker bei gleicher Kohlenhydratkonzentration. Nicht nur die Glukosespiegel, sondern auch die Plasmainsulinspiegel scheinen nach Honiggaben im Vergleich zu Traubenzucker geringer anzusteigen. Bei all diesen vorangehenden Untersuchungen wurden freilich die Blutfruktosespiegel nicht berücksichtigt; da aber Fruktose anscheinend eine erhebliche Rolle bei der Entwicklung von Adipositas und Insulinresistenz spielt, wären fruktosereiche Honige eher ungünstig, darum stehen im Zentrum des jetzt vorgelegten Forschungsantrages neben den Glukosespiegeln auch die Fruktosespiegel. An 15 männlichen Probanden im Alter von 18 bis 30 Jahren sollen darum zwei verschiedene Honigsorten geprüft und dabei der Verlauf des Blutglukosespiegels wie auch des Blutfruktosespiegels erfasst werden. Es handelt sich um nativen Raps- und Akazienhonig einerseits sowie die analogen Zuckerlösungen entsprechend dem Raps- und Akazienhonig. Die Untersuchung wird ebenso wie mehrere andere zusammen mit Frau Dr. oec. troph. Annette Hauenschild durchgeführt, die aber nicht selbst als Prüferin tätig wird. Die Kommission stimmt dem Vorhaben zu.

Wir wünschen Ihnen für Ihr Forschungsprojekt viel Erfolg.



Prof. Dr. K. L. Schmidt  
Vorsitzender

Die Namen der bei dieser Sitzung anwesenden Mitglieder sind durch Unterstreichung hervorgehoben.

**Mitglieder:** Frau Dr. Blütters-Sawatzki (Pädiatrie); Dr. Bödeker (Informatik); Herr Brumhard (Pharmazie); PD Dr. Gödicke (Bürgerliches Recht); Prof. Linn (Innere Medizin); Dr. Repp (Pharmakologie); Prof. Schmidt, Vorsitzender, (Rheumatologie); Prof. Schwemmler, stv. Vorsitzender (Chirurgie); Prof. Riß (Rechtsmedizin).

**Vertreter:** Prof. Dreyer (Pharmakologie); Prof. Dudeck (Informatik); Prof. Federlin (Innere Medizin); Prof. Schapp (Bürgerliches Recht); Frau Prof. Kemkes-Matthes (Innere Medizin); Frau Kreckel (Pharmazie); Prof. Künzel (Gynäkologie); Prof. Lasch (Innere Medizin); Prof. Weiler (Rechtsmedizin).

**P.S.: Bitte informieren Sie die Ethik-Kommission unter Benutzung des beigegeführten Formulars über den Beginn der Studie!**

## 10.2 Anhang 2: Prüfbericht für Rapshonig



**Niedersächsisches Landesamt  
für Verbraucherschutz  
und Lebensmittelsicherheit**

■ Institut für Bienenkunde Celle

LAVES •

Institut für Bienenkunde – Herzogin-Eleonore-Allee 5 – 29221 Celle

Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH

z.Hd. Herrn Prof. Dr. K. Münstedt

Klinikstraße 32

35385 Gießen

bearbeitet von: Katharina von der Ohe  
e-mail: [katharina.von-der-ohe@laves.niedersachsen.de](mailto:katharina.von-der-ohe@laves.niedersachsen.de)  
Tel.: 05141-90503-58

Geschäftszeichen: 58.21-44123 KvDO

### Prüfbericht für Honig – Nr. CE 29.109.0123

Der Bericht bezieht sich ausschließlich auf die untersuchten Kriterien der vorliegenden Probe. Der Bericht darf nicht auszugsweise vervielfältigt werden. Die Prüfperiode ergibt sich aus dem Eingangsdatum der Probe bis zum Datum dieses Berichtes.

<b>Eingang der Probe:</b>	02.03.09	<b>angegebene Herkunft:</b>	--
<b>Verpackung:</b>	DIB-Glas 250 g	<b>angegebene Sorte:</b>	Raps
<b>Kennzeichnung:</b>	--	<b>Farbe:</b>	hellbeige
		<b>Konsistenz:</b>	kristallin
		<b>Geruch / Geschmack:</b>	aromatisch - kohlrig, mittlere Intensität
<b>Auftrag:</b>	4.1.2 Teilanalyse 2, 3.2 PA, 1.10 Zucker	<b>Sauberkeit:</b>	ohne Beanstandung

Analyse (Methode)	Einheit	Ergebnis
Wasser (DIN10752)	%	17,1
el. Leitfähigkeit (DIN10753)	mS/cm	n.u.
Invertase (DIN10759-1)	U/kg	111,4
Diastase (DIN10750)	DZ	n.u.
HMF (DIN10751-1)	mg/kg	3,3
Prolin (DIN10754)	mg/kg	n.u.
Thixotropie (Louveau)		n.u.

Analyse (Methode)	Einheit	Ergebnis
Zuckerspektrum (DIN10758)		siehe Anlage Z
Fructose/Glucose (DIN10758)		1,01
Saccharose (DIN10758)	mg/kg	0
Ameisensäure (Boehr. enzym.)	mg/kg	n.u.
Oxalsäure (Boehr. enzym.)	mg/kg	n.u.
freie Säuren (DIN10756)	mmol/kg	n.u.
Ethanol (DIN10762)	mg/kg	n.u.
Glycerin (DIN10763)	mg/kg	n.u.

**Pollenanalyse (DIN10760 – Bestimmung der relativen Pollenhäufigkeit)**  
Pollenverteilung Nektar liefernder Pflanzen (ausgezählte Pollen..500 ..):

Brassica (Raps) 94%, Pyrus-Typ, Prunus-Typ, Rubus (Kernobst-Typ, Steinobst-Typ, Himbeere/Brombeere) 3%,  
weitere siehe Anlage P

Pollen nektarloser Pflanzen: siehe Anlage P  
Auslandspollen (nicht der angegebenen geographischen Herkunft entsprechend): keine  
Honigtatuelemente: wenig Pilzelemente  
sonstige Sedimentbestandteile: wenig kristalline Masse

n.u. = nicht untersucht

### Beurteilung:

Der vorliegende Honig setzt sich aus verschiedenen Nektartrachten zusammen. Die durchgeführten Analysen zeigen, dass der Rapsanteil überwiegt, wobei sich das Fructose/Glucose-Verhältnis allerdings im Grenzbereich befindet. Eine botanische Sortendeclaration „Rapshonig“ ist zulässig. Das ermittelte Pollenspektrum liefert keine Anhaltspunkte für eine nicht deutsche Herkunft.  
Die chemisch-physikalischen Werte sind einwandfrei und erfüllen die Anforderungen der Honig-Verordnung sowie der DIB-Richtlinien.

17.03.2009

i.A. Dr. Werner von der Ohe  
(Institutsleitung)

**AKS** Akkreditierung: AKS-PL-20352  
Verzeichnis: [www.aks-hannover.de](http://www.aks-hannover.de)  
Staatliche Akkreditierungsstelle Hannover

Hausanschrift:  
Herzogin-Eleonore-Allee 5  
D-29221 Celle

Telefon  
(05141) 90503-40  
Telefax  
(05141) 90503-44

Internet:  
[www.laves.niedersachsen.de](http://www.laves.niedersachsen.de)

Bankverbindung  
Konto-Nr. 190 015 408 6 (BLZ 250 500 00)  
Nordl. Landesbank Hannover  
IBAN-Nr. DE84 2505 0000 1900 1540 88, SWIFT-BIC: NOLA DE 2H

**LAVES - Institut für Bienenkunde Celle****Anlage Z zu Prüfbericht / enclosure Z to report:****CE 29.109.0123****Saccharidanalyse / saccharide analysis:**

HPLC (DIN 10758)

Datum der Analyse / date of analysis: 05.03.2009

	g/100g Honig / honey	
Fructose	36,9	Fructose/Glucose 1,01
Glucose	36,4	
Saccharose	0	
Turanose	1,0	
Maltose	0,8	
Trehalose	0,7	
Isomaltose	0,4	
Melibiose	0	
Erlose	0	
Melezitose	0	
Raffinose	0	
L1*	0	
L2*	0	
Maltotetraose	0	

**Bemerkungen / comments:**

(Befund aufgrund der Saccharidanalyse - ggfls. weitere Analysen notwendig /  
finding due to saccharide analysis - if nec. further analyses)

Hausanschrift:  
Herzogin-Eleonore-Allee 5  
D-29221 Celle

Telefon  
(05141) 90503-40  
Telefax  
(05141) 90503-44

Internet:  
[www.laves.niedersachsen.de](http://www.laves.niedersachsen.de)

Bankverbindung  
Konto-Nr. 190 015 408 6 (BLZ 250 500 00)  
Nordd. Landesbank Hannover  
IBAN-Nr. DE84 2505 0000 1900 1540 86, SWIFT-BIC: NOLA DE 2H



## 10.3 Anhang 3: Prüfbericht für Akazienhonig



**Niedersächsisches Landesamt  
für Verbraucherschutz  
und Lebensmittelsicherheit**

■ Institut für Bienenkunde Celle

LAVES •  
Institut für Bienenkunde – Herzogin-Eleonore-Allee 5 – 29221 Celle  
Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH  
z.Hd. Herrn Prof. Dr. K. Münstedt  
Klinikstraße 32  
35385 Gießen

bearbeitet von: Katharina von der Ohe  
e-mail: [katharina.von-der-ohe@laves.niedersachsen.de](mailto:katharina.von-der-ohe@laves.niedersachsen.de)  
Tel.: 05141-90503-58

Geschäftszeichen: 58.21-44123 KvdO

### Prüfbericht für Honig – Nr. CE 29.109.0124

Der Bericht bezieht sich ausschließlich auf die untersuchten Kriterien der vorliegenden Probe. Der Bericht darf nicht auszugsweise vervielfältigt werden. Die Prüfperiode ergibt sich aus dem Eingangsdatum der Probe bis zum Datum dieses Berichtes.

Eingang der Probe:	02.03.09	angegebene Herkunft:	--
Verpackung:	DIB-Glas 250 g	angegebene Sorte:	Akazie
Kennzeichnung:	--	Farbe:	hellgelb
		Konsistenz:	klarflüssig
		Geruch / Geschmack:	blumig - mild, mittlere Intensität
Auftrag:	4.1.2 Teilanalyse 2, 3.2 PA, 1.10 Zucker	Sauberkeit:	ohne Beanstandung

Analyse (Methode)	Einheit	Ergebnis
Wasser (DIN10752)	%	15,5
el. Leitfähigkeit (DIN10753)	mS/cm	n.u.
Invertase (DIN10759-1)	U/kg	33,0
Diastase (DIN10750)	DZ	n.u.
HMF (DIN10751-1)	mg/kg	3,7
Prolin (DIN10754)	mg/kg	n.u.
Thixotropie (Louveaux)		n.u.

Analyse (Methode)	Einheit	Ergebnis
Zuckerspektrum (DIN10758)		siehe Anlage Z
Fructose/Glucose (DIN10758)		1,57
Saccharose (DIN10758)	mg/kg	3,8
Ameisensäure (Boehr. enzym.)	mg/kg	n.u.
Oxalsäure (Boehr. enzym.)	mg/kg	n.u.
freie Säuren (DIN10756)	mmol/kg	n.u.
Ethanol (DIN10762)	mg/kg	n.u.
Glycerin (DIN10763)	mg/kg	n.u.

Pollenanalyse (DIN10760 – Bestimmung der relativen Pollenhäufigkeit)  
Pollenverteilung Nektar liefernder Pflanzen (ausgezählte Pollen..500 ..):

Robinia (Scheinakazie) 58%, Pyrus-Typ, Prunus-Typ (Kernobst-Typ, Steinobst-Typ) 9%, Sinapis-Typ (Senf-Typ) 7%,  
Brassica (Raps) 7%, Centaurea cyanus (Kornblume) 1%, weitere siehe Anlage P

Pollen nektarloser Pflanzen: siehe Anlage P  
Auslandspollen (nicht der angegebenen geographischen Herkunft entsprechend): keine  
Honigtaulemente: wenig Pilzelemente  
sonstige Sedimentbestandteile: wenig kristalline Masse

n.u. = nicht untersucht

### Beurteilung:

Der vorliegende Honig setzt sich aus verschiedenen Nektartrachten zusammen. Die durchgeführten Analysen zeigen, dass der Robinienanteil (Pollen unterrepräsentiert) überwiegt und eine entsprechende botanische Sortenbezeichnung (Robinienhonig bzw. Akazienhonig) zulässig ist. Das ermittelte Pollenspektrum liefert keine Anhaltspunkte für eine nicht deutsche Herkunft.  
Die Enzymaktivität (Invertase) ist sehr niedrig befindet sich unter dem vom DIB grundsätzlich festgelegten Mindestwert. Für besonders sortenreine Robinienhonige wurde eine Ausnahmeregelung vorgenommen, da es sich hier um Honig handelt, bei dem aufgrund von Massentracht eine natürliche Enzymschwäche vorliegen kann. Diese Kriterien werden allerdings mit dem hier ermittelten Fructose/Glucose-Verhältnis knapp unterschritten.  
Die Anforderungen der Honig-Verordnung sind erfüllt.

17.03.2009

i.A. Dr. Werner von der Ohe  
(Institutsleitung)

**AKS** Akkreditierung: AKS-PL-20352  
Verzeichnis: [www.aks-hannover.de](http://www.aks-hannover.de)  
Staatliche Akkreditierungsstelle Hannover

Hausanschrift:  
Herzogin-Eleonore-Allee 5  
D-29221 Celle

Telefon  
(05141) 90503-40  
Telefax  
(05141) 90503-44

Internet:  
[www.laves.niedersachsen.de](http://www.laves.niedersachsen.de)

Bankverbindung  
Konto-Nr. 190 015 408 6 (BLZ 250 500 00)  
Nordl. Landesbank Hannover  
IBAN-Nr. DE84 2505 0000 1900 1540 86, SWIFT-BIC: NOLA DE 2H

## I,AVES - Institut für Bienenkunde Celle

Anlage Z zu Prüfbericht / enclosure Z to report:

CE 29.109.0124

**Saccharidanalyse / saccharide analysis:**

HPLC (DIN 10758)

Datum der Analyse / date of analysis: 05.03.2009

	g/100g Honig / honey	
Fructose	43,3	Fructose/Glucose 1,57
Glucose	27,6	
Saccharose	3,8	
Turanose	2,5	
Maltose	3,7	
Trehalose	1,2	
Isomaltose	0,6	
Melibiose	0	
Erlöse	2,0	
Melezitose	0	
Raffinose	0	
L1*	0	
L2*	0	
Maltotetraose	0	

**Bemerkungen / comments:**

(Befund aufgrund der Saccharidanalyse - ggfls. weitere Analysen notwendig /  
finding due to saccharide analysis - if nec. further analyses)

Hausanschrift:  
Herzogin-Eleonore-Allee 5  
D-29221 Celle

Telefon  
(05141) 90503-40  
Telefax  
(05141) 90503-44

Internet:  
[www.laves.niedersachsen.de](http://www.laves.niedersachsen.de)

Bankverbindung  
Konto-Nr. 190 015 408 6 (BLZ 250 500 00)  
Nordd. Landesbank Hannover  
IBAN-Nr. DE84 2505 0000 1900 1540 86, SWIFT-BIC: NOLA DE 2H



## 10.4 Anhang 4: Anleitung und Prozess der Verkapselung



### « DR - Capsules » (Kit for the preparation of Delayed Release capsules)

#### Components of the Kit

- Coating / Sealing Fluid, ready for use, and
- Empty white hard capsules.

These components are intended to be used together and cannot be sold separately.

#### Applications : Administration of substances...

- to be protected against the gastric environment.
- enteric absorbed or targeted to the intestine.
- strong and unpleasant smelling : to be released after the pylorus.

#### Principles

The bathing of the supplied capsules, after filling, coat them with an enteric layer.

The DR - Capsules do not pass the in-vitro test according to Pharm.Eur. 2.9.1.

In-vivo tests, with a strong aromatic substance + methylen blue, confirm the non-opening in the stomach and the opening in the intestine.

#### Modus operandi

- Fill the supplied capsules, which fit in any machine, as usual.
- Bath the filled capsules during 10 seconds into the supplied fluid.
- Let dry on a tray or cloth, shake to avoid sticking.
- Repeat if necessary (bath max. 5 seconds to avoid dissolution of the first coating).

Larger capsules (size 0 and bigger) can take time to pass the pylorus. We therefore recommend three additional baths (2 seconds each) with good drying in-between and possibly the addition of hydrophobic excipients in the filling powder (e.g. MgSt). Tell the patient to take the capsules between or before meals. No liability is taken if above instructions are not followed.

#### Recommendations

- Contains acetone : apply the usual operating procedures and local regulations.
- Work under ventilated hood, do not inhale, premises should be well ventilated.
- Do not heat the fluid, do not work close to open fire or electrical appliances.
- Check compatibility content/capsule. Use excipients if necessary.

#### IMPORTANT WARNING

This system does not comply with the Pharm.Eur.2.9.1. in-vitro test for enteric products.

Vast experience and in-vivo tests show satisfactory results in most cases :

the capsules open in the intestine, not in the stomach.

A precise operating procedure must be carefully followed to insure a proper coating.

We therefore deny any liability if some capsules do release part of or all their content in the stomach, and recommend not to use this system in conditions where serious problems could thus occur (e.g. inactivation of a vital drug by the gastric acids, or non-absorption at stomach level for specific drugs, or stomach irritation by potent actives).

Choice of indications, actives and patients as well as the careful coating are made by the user under his own responsibility.

#### Certificates

The capsules and fluid comply with the current regulations (cGMP, Pharmacopoeia, BSE) and can be delivered with analysis' certificates of the components.

LGA SAS, 254, chemin de la Farlède, F-83500 La Seyne sur Mer  
Tel+33 4 94 290 499 Fax+33 4 94 290 500 Site web [www.Lga.fr](http://www.Lga.fr) email [Lga@Lga.fr](mailto:Lga@Lga.fr)





## 10.5 Anhang 5: Aufklärung und Einverständnis GR-Studie

### Aufklärung zur Studie

#### **Einfluss von Gelee royale auf den Blutzuckerspiegel - eine Phase- I Studie**

(verbleibt beim Probanden)

#### **Liebe Probanden!**

Zuckerkrankheit, Diabetes mellitus genannt, ist eine häufige Krankheit, von der in Deutschland nahezu 5,7 Millionen Menschen betroffen sind. Dies entspricht wenigstens 7% der Gesamtbevölkerung in Deutschland. Es gibt einige interessante Hinweise dafür, dass der Konsum von Gelee royale den Blutzuckerspiegel positiv beeinflusst. In natürlichem Gelee royale sind Substanzen ähnlich dem Insulin vorhanden. Möglicherweise sind jedoch diese Inhaltsstoffe auch für die geringere Belastung des Zuckerstoffwechsels von Honig verantwortlich. Um zu prüfen, ob eine diätetische Ergänzung mit Gelee royale sinnvoll ist, soll diese Studie initiiert werden. Da die Wirkstoffe in natürlichem Gelee royale jedoch Eiweiße sind, müssen diese geschützt werden. Dies geschieht durch eine Verkapselung in magensäure-resistenten Kapseln. Durch die Teilnahme an dieser Untersuchung können sie möglicherweise einen Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität von Diabetikern leisten.

Im Rahmen einer Studie soll die Wirkung von Gelee royale auf den Blutzuckerspiegel im Vergleich zu einer Standard-Traubenzuckerlösung geprüft werden. Dazu muss zunächst bei Ihnen eine Erkrankung mit Diabetes mellitus ausgeschlossen werden. Wenn eine solche Erkrankung bei Ihnen bereits bekannt ist, teilen Sie uns dies bitte mit. Sie sind dann leider nicht als Proband geeignet.

Der Ausschluss der Zuckerkrankheit und gleichzeitig die Reaktion Ihres Körpers auf eine Standard-Traubenzuckerlösung erfolgt mit Hilfe des oralen Glukose-Toleranztests. Dazu ist es erforderlich, dass Sie sich bereits 3 Tage vor dem Test normal ernähren. Sollten Sie Medikamente (z. B. Reserpin, Biguanide, MAO-Hemmer, Sulfonylharnstoffe oder Gonadotropine) einnehmen, teilen Sie uns das ebenfalls mit.

Am Tag des Tests wird Ihnen zunächst Blut abgenommen. Danach möchten wir Sie bitten, ein paar persönliche Fragen zu beantworten. Anschließend sollen sie eine Zuckerlösung in 5 Minuten trinken. Eine und zwei Stunden später erfolgen weitere Blutabnahmen. Während dieser Zeit bitten wir Sie, Ihr Befinden zu dokumentieren.

Blutabnahmen sind häufige ärztliche Maßnahmen und Komplikationen sind selten. Dennoch ist es möglich, dass es zu folgende Problemen kommt:

- Blutergüsse und Infektionen im Bereich der Einstichstelle
- Thrombosen und Embolien, Verschluss und Entzündung der punktierten Gefäße
- Missempfindungen im Bereich der Einstichstelle im Falle der ungewollten Verletzung eines Hautnerven

Nach dem Glukosetoleranztest erfolgt ein weiterer Glukosetoleranztest, nur dass diesmal vorher 10 g Gelee royale in magensäureresistenter Verkapselung eingenommen werden. Normalerweise wird Gelee royale gut vertragen. Dennoch kann aufgrund von Pollen und Eiweißen der Biene eine allergische Reaktion möglich sein. Sollten Sie an Asthma bronchiale leiden, sollten Sie nicht an diesem Versuch teilnehmen.

Als Aufwandsentschädigung für die Bereitschaft zur Teilnahme an der Untersuchung „Einfluss von Gelee royale auf den Blutzuckerspiegel“ erhalten Sie € 50,- in Worten (fünfzig).

Name: .....

## Einverständniserklärung

(verbleibt in der Studiendokumentation)

Ich habe das Aufklärungsblatt zur Studie

### Einfluss von Gelee royale auf den Blutzuckerspiegel - eine Phase- I Studie

aufmerksam gelesen.

Mit Herrn Dr. .... habe ich ausführlich über die Ziele der Untersuchung, das Vorgehen und die möglichen Risiken sprechen können. Alle meine Fragen konnte ich stellen, ich hatte ausreichend Bedenkzeit und ich habe keine Bedenken gegen die Teilnahme an der Untersuchung zum Einfluss von Gelee royale auf den Blutzuckerspiegel und erkläre mich einverstanden, an dieser Untersuchung teilzunehmen. Ich erkläre, dass bei mir keine Zuckererkrankung oder sonstige gravierende Krankheit und auch keine Allergie gegen Gelee royale oder Asthma bronchiale bekannt ist. Ich erkläre ferner, dass von meiner Seite keine weiteren Forderungen neben der mir angebotenen Aufwandsentschädigung bestehen, die ich nach Abschluss der Untersuchung erhalten werde und damit alle evtl. angefallenen Unkosten abgegolten sind. Ebenfalls verzichte ich auf alle möglichen Rechte, die in Zusammenhang mit einer Publikation der Ergebnisse stehen. Dies schließt auch Rechte aus möglichen kommerziellen Nutzungen der Ergebnisse ein.

Gießen, den .....  
(Datum).....  
(eigenhändige Unterschrift des Probanden)Gießen, den .....  
(Datum).....  
(eigenhändige Unterschrift des Arztes)

## Empfangsbestätigung

Hiermit bestätige ich, dass ich nach Abschluss der Untersuchung „Einfluss von Gelee royale auf den Blutzuckerspiegel“ € 50,- in Worten (fünzig) erhalten habe.

Gießen, den .....  
(Datum).....  
(eigenhändige Unterschrift des Probanden)



## 10.6 Anhang 6: Aufklärung und Einverständnis Honig-Studie

### Aufklärung zur Studie

#### **Einfluss von Honig auf den Blutzuckerspiegel**

(verbleibt beim Probanden)

#### **Liebe Probanden!**

Zuckerkrankheit, Diabetes mellitus genannt, ist eine häufige Krankheit, von der in Deutschland nahezu 5,7 Millionen Menschen betroffen sind. Dies entspricht wenigstens 7% der Gesamtbevölkerung in Deutschland. Es gibt einige interessante Hinweise dafür, dass Honig, der vom allein chemischen Verständnis eine hochkonzentrierte Zuckerlösung ist, den Blutzuckerspiegel weniger beeinflusst als andere Arten von Zucker. Die Gründe hierfür sind noch unklar. Allerdings werden Diabetikern zunehmend Honige mit hohem Fruktosegehalt empfohlen, obwohl unklar ist, ob und inwieweit diese wirklich unproblematisch sind.

Im Rahmen einer Studie soll die Wirkung von Honig und Fruktose auf den Blutzuckerspiegel im Vergleich zu einer Standard-Traubenzuckerlösung geprüft werden. Dazu muss zunächst bei Ihnen eine Erkrankung mit Diabetes mellitus ausgeschlossen werden. Wenn eine solche Erkrankung bei Ihnen bereits bekannt ist, teilen Sie uns dies bitte mit. Sie sind dann leider nicht als Proband geeignet.

Der Ausschluss der Zuckerkrankheit und gleichzeitig die Reaktion Ihres Körpers auf eine Standard-Traubenzuckerlösung erfolgt mit Hilfe des oralen Glukose-Toleranztests. Dazu ist es erforderlich, dass Sie sich bereits 3 Tage vor dem Test normal ernähren. Sollten Sie Medikamente (z. B. Reserpin, Biguanide, MAO-Hemmer, Sulfonylharnstoffe oder Gonadotropine) einnehmen, teilen Sie uns das ebenfalls mit.

Am Tag des Tests wird Ihnen zunächst ein Venenkatheter (Braunüle) gelegt. Danach möchten wir Sie bitten, ein paar persönliche Fragen zu beantworten und es erfolgt eine Blutabnahme. Anschließend sollen Sie eine Zuckerlösung in 5 Minuten trinken. Eine und zwei Stunden später erfolgen weitere Blutabnahmen. Während dieser Zeit bitten wir Sie, Ihr Befinden zu dokumentieren.

Die Anlage eines Venenkatheters ist eine häufige ärztliche Maßnahme und Komplikationen sind selten. Dennoch ist es möglich, dass es zu folgende Problemen kommt:

- Blutergüsse und Infektionen im Bereich der Einstichstelle der Braunüle
- Thrombosen und Embolien, Verschluss und Entzündung der punktierten Gefäße
- Missempfindungen im Bereich der Einstichstelle im Falle der ungewollten Verletzung eines Hautnerven

Normalerweise wird Honig gut vertragen. Dennoch kann aufgrund von Pollen und Eiweißen der Biene eine allergische Reaktion auftreten.

Als Aufwandsentschädigung für die Bereitschaft zur Teilnahme an der Untersuchung „Einfluss von Honig auf den Blutzuckerspiegel“ erhalten Sie € 150,- in Worten (einhundertundfünfzig).

Name: .....

### Einverständniserklärung (verbleibt in der Studiendokumentation)

Ich habe das Aufklärungsblatt zur Studie  
**Einfluss von Honig auf den Blutzuckerspiegel**  
aufmerksam gelesen.

Mit Herrn Dr. .... habe ich ausführlich über die Ziele der Untersuchung, das Vorgehen und die möglichen Risiken sprechen können. Alle meine Fragen konnte ich stellen. Ich hatte ausreichend Bedenkzeit und habe keine Bedenken gegen die Teilnahme an der Untersuchung zum Einfluss von Honig auf den Blutzuckerspiegel und erkläre mich einverstanden, an dieser Untersuchung teilzunehmen. Ich erkläre, dass bei mir keine Zuckererkrankung oder sonstige gravierende Krankheit und auch keine Allergie gegen Honig bekannt ist. Zur Erstattung der Aufwendungen (z.B. Fahrtkosten), welche ich im Zusammenhang mit Ihrer Teilnahme an dieser Studie habe, erhalte ich für die Wahrnehmung jedes Studientermins am Prüfzentrum eine Aufwandsentschädigungen von insgesamt € 150,-. Darüber hinaus ist eine Erstattung von etwaigen Mehrkosten nicht vorgesehen. Ich habe verstanden, dass es mir aus der Teilnahme an der Studie keinerlei Rechte an den wissenschaftlichen Ergebnissen der Studie oder deren Verwertung zustehen. Mit Unterzeichnung der Patienteninformation erkläre ich mein Einverständnis mit dieser Regelung zur Aufwandsentschädigung.

Gießen, den .....  
(Datum).....  
(eigenhändige Unterschrift des Probanden)Gießen, den .....  
(Datum).....  
(eigenhändige Unterschrift des Arztes)

### Empfangsbestätigung

Hiermit bestätige ich, dass ich nach Abschluss der Untersuchung „Einfluss von Honig auf den Blutzuckerspiegel“ € 150,- in Worten (einhundertund fünfzig) erhalten habe.

Gießen, den .....  
(Datum).....  
(eigenhändige Unterschrift des Probanden)

## 10.7 Anhang 7: Probanden-Fragebogen

### Anamnesebogen

Datum:

Name:..... Vorname:.....

Geburtsdatum:..... Alter in Jahren:.....

Geburtsort:.....

Größe in cm:.....Gewicht in kg:.....BMI:.....

Geschlecht: ♂/♀

### Allergien:

Medikamente:.....

### Gewohnheiten:

ja/ nein

Rauchen Sie? ☐ ☐ wie viel/ seit wann:.....Trinken Sie regelmäßig Alkohol? ☐ ☐ wie viel pro Woche:.....Haben Sie viel Stress? ☐ ☐Treiben Sie Sport? ☐ ☐ Stunden pro Woche:.....Schlafen Sie ausreichend? ☐ ☐ Stunden pro Nacht:.....

### Haben Sie Beschwerden an bzw. mit:

Welche:

Herz/ Kreislaufsystem: ☐ ☐Lunge/ Atemwegen: ☐ ☐Magen/ Darmsystem: ☐ ☐Nerven/Knochen/Muskeln/Gelenken: ☐ ☐Diabetes: ☐ ☐Schilddrüsenerkrankungen: ☐ ☐Sonstige Beschwerden: ☐ ☐

### Gibt es in Ihrer Familie:

Herzkrankungen: ☐ ☐Bluthochdruck: ☐ ☐Schlaganfälle: ☐ ☐Übergewicht: ☐ ☐Zuckerkrankheit: ☐ ☐Schilddrüsenerkrankungen: ☐ ☐andere Krankheiten: ☐ ☐

### Bei Bedarf sind Sie zu erreichen unter:

Telefon:.....

E-Mail-Adresse:.....

Anschrift:

Unterschrift:.....



## 10.8 Anhang 8: INKA-h Fragebogen

### INKA-h

von Georgi (2006)

Der folgende kurze Fragebogen erfragt eine Reihe von alltäglichen Beschwerden.  
Bitte geben Sie an, von welchen Beschwerden Sie sich im Allgemeinen belästigt fühlen:

Erschöpfbarkeit	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Benommenheit	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Herzklopfen	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Völlegefühl	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Druckgefühl im Kopf	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Stiche in der Brust	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Gleichgewichtsstörungen	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Hitzewallungen	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Schlafstörungen	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Übelkeit	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Kopfschmerzen	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Herzbeschwerden	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Müdigkeit in den Beinen	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Atemnot	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Gliederschmerzen	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Mattigkeit	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Nackenschmerzen	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Zittern	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Rückenschmerzen	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Schwindelgefühl	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Kloßgefühl im Hals	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Schwächegefühl	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Müdigkeit	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark
Taubheitsgefühl	gar nicht	kaum	etwas	erheblich	stark

Vergewissern Sie sich nochmals, ob Sie alle Fragen beantwortet haben!

**VIELEN DANK!**



## 11 Publikationsverzeichnis

- Münstedt K, Böhme M, Hrgovic I, Hauenschild A. An approach to the application of Royal Jelly: Encapsulation of lyophilized Royal Jelly and its effect on glucose metabolism in humans. J ApiProduct ApiMedical Sci. 2010;2(1):29-30.
- Münstedt K, Böhme M, Hauenschild A, Hrgovic I. Consumption of rapeseed honey leads to higher serum fructose levels compared with analogue glucose/fructose solutions. Eur J Clin Nutr. 2011;65(1):77–80.

## 12 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Die 15 Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von 50 € für die Teilnahme an den Untersuchungen der Gelée royale Studie und 150 € für die Teilnahme an der Honigstudie. Aufgrund von fehlender Glukosebestimmung wurden sechs Probanden erneut zu einem Versuchstag einbestellt und erhielten für diesen Termin 25 € als Aufwandsentschädigung.

Die „Stiftung Dr. Abel - Apis mellifica“, Deutschland stellte einen finanziellen Etat für die Studien bereit.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## 13 Danksagung

Ich möchte mich an erster Stelle bei Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. H.-R. Tinneberg für die Betreuung meiner Promotionsarbeit bedanken.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. K. Münstedt für die Möglichkeit der Bearbeitung dieses Themas, sowie für seine Hilfe und Unterstützung zu jedem Zeitpunkt dieser Arbeit.

Ein großer Dank geht an die „Stiftung Dr. Abel - Apis mellifica“, Deutschland für die Bereitstellung des Etats, damit die Studien möglich gemacht werden konnten.

Vielen Dank Frau Dr. oec.troph A. Hauenschild, vor allem für die Vorbereitung des Themas im Vorfeld und die Projektkoordination.

Ebenfalls möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Klinische Chemie, Universität Gießen, Deutschland und bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Labors Limbach in Heidelberg, Deutschland bedanken, die es bewerkstelligen konnten, während des normalen Klinikalltags zusätzlich unsere Studienproben auszuwerten.

Weiterhin möchte ich Frau Rühl danken, dass sie mir während des praktischen Teils meiner Doktorarbeit zur Seite stand.

Auch meinen 15 Probanden, die Woche für Woche trotz Vorlesungen und Klausuren pünktlich erschienen und die verschiedenen Testlösungen getrunken haben, möchte ich danken. Vielen Dank für eure Zuverlässigkeit, Geduld und Unterstützung.

Zuletzt möchte ich mich bei Christoph und meiner gesamten Familie bedanken, die mir stets motivierend und unterstützend zur Seite standen.